

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

No 111

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Maurice ZELLER

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 24 Août 1906 à Bacau (Roumanie)

LES INSUFFISANCES HÉPATIQUES
ET LEUR TRAITEMENT
PAR LES GRANDES DOSES DE FOIE

Président : M. LOEPER, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Maurice ZELLER

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 24 Août 1906 à Bacau (Roumanie)

LES INSUFFISANCES HÉPATIQUES
ET LEUR TRAITEMENT
PAR LES GRANDES DOSES DE FOIE

Président : M. LOEPER, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1932

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GRÉGOIRE.
Physiologie.....	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie.....	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.....	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
	CARNOT.
	BEZANCON.
Clinique médicale	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.....	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire.....	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE ..	Neurologie et Psychiatrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) ..	Pathologie médicale.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
HOVELACQUE ...	Anatomie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) ...	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy) ..	Pathologie médicale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI ..	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ...	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELIÈVRE ...	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT	
(Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
LEROUX	Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
RETTERRER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DU COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MATHIEU.....	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
BASSET.....	Clinique chirurgicale.	LE LORIER.....	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER ...	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé....		Education physique.
LEDOUX-LEBARD.....		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.....		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

*Exemple inoubliable de tendre
abnégation.*

*Ma gratitude et mon souvenir
attristés.*

A MON PÈRE

*Humble témoignage de mon affec-
tion filiale.*

A MA SŒUR ET MON BEAU FRÈRE

A MADAME ET MONSIEUR LE DOCTEUR LANDAU

*Pour l'affectueux accueil qu'ils
m'ont toujours réservé.*

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de thérapeutique à la Faculté

Médecin de l'Hôpital de la Pitié

Officier de la Légion d'Honneur

*Que nous tenons à remercier du
grand honneur qu'il nous a fait en
acceptant la présidence de cette thèse.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*)

MONSIEUR LE DOCTEUR LAUNAY

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS RAMOND

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LÉVY SOLAL

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ OCKINCZYC

MONSIEUR LE PROFESSEUR CLERC

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GARNIER

MONSIEUR LE DOCTEUR NICAUD

MONSIEUR LE DOCTEUR HAUTANT



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I

APERÇU PHYSIO-PATHOLOGIQUE

Le foie, glande à fonctions multiples, à part son rôle dans la digestion, rempli surtout par sa fonction biliaire, présente un autre rôle, de beaucoup plus important par son retentissement sur le milieu humoral : celui de maintenir la stabilité de ce milieu.

Cette deuxième fonction est remplie par le foie sanguin, glande à sécrétion interne.

C'est surtout de celui-ci que nous allons nous occuper spécialement, car c'est l'insuffisance de ses fonctions qui donnera le cachet bien caractéristique au syndrome d'insuffisance hépatique.

Quelles sont les fonctions du foie glande à sécrétion interne ?

Considérons tout d'abord ses fonctions nutritives.

Les matériaux alimentaires répondent à trois groupes : les hydrocarbures, les graisses et les albumines.

Action du foie sur les substances hydro-carbonées

1^o FONCTION GLYCOGÉNIQUE. — Dans l'intestin, les glycides colloïdaux, dont l'amidon est le prin-

cipal représentant, ont été hydrolysés. Ils ont été transformés en sucre et les différents sucres ingérés ont été finalement amenés à l'état de glycose.

Or le glycose est la substance énergétique par excellence ; en se dédoublant, il abandonne l'énergie qu'il avait accumulée et que le muscle utilisera pendant sa contraction.

Il est donc important, que du glycose soit mis en réserve pour être livré peu à peu, au fur et à mesure que l'organisme en a besoin.

C'est ici qu'intervient le foie. Il arrête le glycose, que dans la période digestive la veine porte contient en excès, il le déshydrate et, par polymérisation le transforme en un colloïde : le glycogène.

Puis, quand le sucre du sang diminue, ce qui a lieu par exemple pendant le travail musculaire ou pendant le jeûne, le foie transforme par hydratation et dislocation le glycogène en glycose et livre ce corps diffusible au sang qui l'emporte vers les cellules.

Ainsi le foie est capable d'accomplir deux processus diamétralement opposés : il peut déshydrater le glycose et le polymériser, hydrater le glycogène et en dissocier la grosse molécule.

Cette transformation du glycogène en glycose est due à un ferment qui se trouve dans la cellule hépatique. Ce fait a été prouvé par Claude Bernard.

En somme il se produit dans le foie une action réversible : transformation de glycogène en glycose ou maltose par hydratation et inversement déshy-

dratation et polymérisation du sucre pour donner le glycogène.

Cette réversibilité des actions fermentatives assure un état d'équilibre.

En effet quand l'eau ou le glycogène sont en excès, il se produit une dislocation moléculaire qui donne le glycose. Et inversement il se fait du glycogène par condensation et déshydratation moléculaire.

Ainsi se trouvent assurés par un mécanisme automatique la glycogénie et la glycémie. Mais à quoi sert-elle cette transformation du sucre en glycogène ?

Si le sucre n'était pas transformé en glycogène il ne pourrait pas s'accumuler dans le foie.

Les molécules relativement petites ne feraient que traverser les cellules. Par suite de la condensation moléculaire qu'il leur fait subir, le foie transforme le glycose substance cristallisable, en glycogène substance colloïde. Celle-ci est formée de grosses molécules, incapables de diffuser qui restent enfermées dans les cellules, pour en sortir sous forme de glycose, au fur et à mesure que l'organisme a besoin de sucre, notamment pour ses défenses énergétiques.

Ce que nous venons d'exposer plus haut trouve une importante application clinique.

En effet par sa fonction glycogénique le foie joue un rôle capital dans le métabolisme des hydrates de carbone et le développement des glycosuries.

On a même voulu expliquer toutes les glycosuries commé étant d'origine hépatique, par un trouble

fonctionnel du foie que tantôt laisserait passer le sucre alimentaire qu'il aurait dû arrêter, tantôt par une suractivité morbide transformerait une trop grande partie de glycogène en glycose.

Nous savons à l'heure actuelle que le problème est loin d'être aussi simple et que beaucoup de glandes, parmi lesquelles le pancréas et la surrénale, sont les plus importantes, interviennent pour faire varier la teneur du sang en sucre, pour élever ou abaisser le seuil rénal.

Le mécanisme de la glycosurie alimentaire est assez complexe ; quatre conditions interviennent pour favoriser ou entraver le passage du sucre dans les urines :

- a) l'absorption intestinale ;
- b) l'action d'arrêt du foie ;
- c) la consommation par les tissus ;
- d) l'élimination par les reins.

L'expérience paraît montrer que c'est au foie que revient la part la plus importante : dans bien des cas la glycosurie alimentaire est en rapport avec une incapacité du foie à retenir l'excès du sucre que contient la veine porte.

C'est encore à un trouble du foie qu'on rapporte les glycosuries dyspeptiques les unes liées à une lésion cirrhotique du foie, les autres à une excitation de cette glande.

L'acide usité en excès chez les hyperchlorhydriques, les acides de fermentation qui prennent naissance dans le tube digestif des dyspeptiques

peuvent être partiellement absorbés et passant dans la veine porte vont activer la transformation du glycogène hépatique en glycose.

On peut diviser les glycosuries hépatiques en deux groupes : par suractivité ou par insuffisance c'est-à-dire par défaut d'arrêt du sucre. Dans le premier cas la glycosurie est permanente dans le deuxième cas elle est intermittente c'est-à-dire elle coïncide avec la période digestive en un mot elle est alimentaire.

Les glycosuries d'origine hépatique sont d'origine alimentaire : elles sont dues les unes à une gêne de la circulation porte, les autres à une insuffisance des cellules hépatiques. C'est surtout cette dernière cause qui intervient par incapacité des cellules du foie de retenir le sucre.

Action du foie sur les matières grasses

L'action lipopexique du foie sans être très importante du fait que les graisses échappent à l'action du foie en passant directement dans la circulation veineuse, est toute de même assez appréciable.

Une faible partie des graisses qui s'échappe dans la circulation porte va s'accumuler dans le foie. Plus encore ; les savons produits par le dédoublement des graisses dans l'intestin, sont arrêtés par le foie et par union avec le glycérol reconstituent les graisses neutres.

Les graisses emmagasinées dans le foie, semblent mobilisées suivant le besoin de l'organisme.

Action du foie sur les matières protéiques

Les matières protéiques introduites dans le tube digestif subissent de profondes modifications et avant de passer dans la circulation générale traversent le foie.

Quelle est l'action que celui-ci leur fait subir ?

Nous savons fort bien que les matières protéiques sont absorbées sous forme d'acides aminés.

Les travaux de Delaunay ont établi que les acides aminés se retrouvent dans le sang de la veine porte et qu'ils sont arrêtés par le foie.

Ainsi le foie règle l'amino acidurie comme il règle la glycémie.

Il laisse passer dans la circulation une petite quantité d'acides aminés destinés à la nutrition des tissus, il en met en réserve, il en décompose en donnant naissance à de l'urée et garde le groupement carboné pour en faire du glycogène et accessoirement de l'acétone.

Les constatations faites par Delaunay tendent à démontrer que dans l'inanition une certaine quantité d'acides aminés est libérée ; par ce processus l'amino acidémie tout comme la glycémie reste constante.

« Transformateur ou néoformateur d'acides ami-

nés suivant l'état de la nutrition, le foie paraît bien jouer vis à vis des protéiques un rôle analogue à celui qu'il exerce dans le métabolisme des hydrates de carbone. »

Les acides aminés arrivés dans le foie perdent leur fonction amine et sont transformés en acides acétoniques et ammoniacque ; l'ammoniacque donne de l'urée et les acides acétoniques arrivent à l'état d'acide butyrique.

Au cours des divers stades de ces transformations successives, le foie peut intervenir pour restaurer l'édifice en voie de destruction et reconstituer pour synthèse les amino-acides. Donc ici encore des réactions réversibles. L'expérience a montré qu'il peut se produire dans le foie une synthèse de l'albumine par l'accouplement de l'ammoniacque et des sucres et le contraire, l'albumine abandonne l'ammoniacque et sert à la reconstitution de la réserve glycogénique. Donc nous voyons la possibilité de production du sucre au dépens des acides aminés. L'étude des transformations que le foie impose aux dérivés des matières protéiques comporte de nombreuses déductions physiologiques et pathologiques.

Les acides aminés sont en grande partie perdus par l'organisme, ils donnent simplement de l'urée qui est rejetée.

C'est que l'organisme a besoin de certains amino-acides qui ne se trouvent dans les protéines ingérées qu'en quantité infime.

Pour libérer et conserver ces corps indispensables,

il détruit les protéines banales et c'est justement dans le foie que cette destruction a lieu.

En même temps qu'il détruit certains acides aminés, le foie reconstitue par synthèse de nouvelles protéines spécifiques ou idiogènes, différents des protéines ingérées qui sont étrangères à l'organisme ou allogènes.

Le foie remplit donc la fonction capitale de compléter les transformations déjà ébauchées pendant la traversée de l'intestin.

Quand la glande est lésée, ou le fonctionnement troublé les albumines et leurs dérivés passent dans l'urine. On a décrit depuis longtemps des albuminuries et albumiosuries d'origine hépatique.

On connaît aujourd'hui la fréquence des aminoacidurias qui traduisent l'insuffisance amino-acidolytique du foie.

Fonction uréopoiétique du foie

Déjà en 1803 Foncroy et Vauquelin reconnurent que les altérations du foie ont pour effet de modifier l'excrétion de l'urée. Mais ce sont surtout les travaux de Meissner qui attirèrent l'attention sur le rôle uréopoiétique du foie.

Au dépens de quelles substances l'urée se forme-t-elle ? Nous avons vu que le foie impose aux acides aminés des profondes modifications. Pour ceux qui renferment dans leur molécule un groupement guani-

dique leur transformation en urée s'explique très facilement. Mais les autres ? Quelles sont les différentes étapes par lesquelles ils passent pour arriver au stade d'urée ?

Avec les autres acides aminés les ferments désaminants les font passer à l'état d'ammoniaque et l'expérience a montré que sans aucun doute l'ammoniaque peut se transformer en urée et que c'est surtout le *carbonate d'ammoniaque* qui par deux déshydratations successives se transforme en urée en donnant comme corps intermédiaire du *carbamate d'ammoniaque*.

Après établissement d'une fistule d'Eck le carbonate d'ammoniaque augmente et semble être la cause des troubles morbides qui surviennent.

De même que l'ammoniaque, l'acide carbamique se transforme en urée, comme on peut le démontrer en faisant ingérer soit à l'homme, soit au chien du carbamate d'éthyle.

Ainsi le foie joue un rôle important dans la formation de l'urée ; sans doute ce rôle ne lui appartient pas exclusivement, l'urée pouvant prendre naissance dans d'autres parties de l'organisme, mais le foie possède seul à un degré facilement appréciable la propriété de transformer en urée les sels ammoniacaux (au moins les sels à acides faibles : carbonique, carbamique ou organique). Grâce à ce pouvoir le foie protège l'organisme puisque les sels ammoniacaux sont 40 fois plus toxiques que l'urée. Il prépare la sécrétion urinaire puisque l'expérience a montré

que l'urée est un diurétique physiologique. On voit donc un exemple remarquable des synergies fonctionnelles qui existent entre le foie et le rein.

On est allé même à se demander si certains diurétiques n'agissent pas indirectement en stimulant l'europoièse hépatique. C'est ce que tendent à admettre les recherches de Zanda qui constate l'augmentation de l'urée dans le foie lavé, par la diurétine et la caféine. Cette expérience malgré que sujette à certaines critiques, soulève un problème thérapeutique d'une haute importance.

APPLICATIONS CLINIQUES. — De nombreuses observations cliniques démontrent la fréquence des albuminuries et surtout des albumosuries au cours des affections hépatiques.

Seulement il semble plus simple d'étudier les modifications de l'excrétion uréique.

Pour faire une appréciation exacte, il faut tenir compte de l'alimentation ; on établit ensuite le rapport de l'azote uréique à l'azote total.

Les troubles de la fonction uréopoiétique ont pour conséquence de laisser une grande quantité de déchets azotés quitter l'organisme sous une forme moins parfaite que l'urée.

Nous verrons plus loin quels sont les moyens fournis par le laboratoire, pour constater une déficience de cette fonction uréopoiétique du foie.

Rôle du foie dans la coagulation du sang

La clinique a démontré depuis longtemps que les affections hépatiques provoquent fréquemment des hémorragies ; on observe chez les cirrhotiques des épistaxis, ecchymoses, hémorragies gastro-intestinales, etc.

Les recherches expérimentales ont confirmé les enseignements de la clinique et ont permis de préciser le rôle du foie dans la coagulation du sang.

On sait que la coagulation du sang est essentiellement caractérisée par la transformation de fibrinogène en fibrine. Cette modification se produit sous l'influence de la thrombine. Or, c'est le foie qui élabore le fibrinogène. Un grand nombre d'expériences l'ont amplement démontré. L'observation clinique cadre avec ces résultats expérimentaux. Chez les cirrhotiques la quantité de fibrinogène est inférieure à la normale. Le rôle du foie dans la formation de la thrombrine est moins évidente.

Il joue, au contraire, un rôle très important en fabriquant et sécrétant une antithrombine capable d'entraver la coagulation.

Dès qu'une cause quelconque tend à augmenter la coagulabilité sanguine, le foie rétablit l'équilibre.

Action antitoxique du foie

On savait depuis longtemps que le foie est capable d'arrêter et emmagasiner diverses substances toxiques.

Les travaux modernes en appelant l'attention sur la fréquence des autointoxications et en établissant que l'organisme absorbe et fabrique constamment des poisons, ont mis au premier rang le rôle protecteur du foie et ont montré que cette glande est forcée à tout moment d'intervenir.

Les diverses substances sur lesquelles le foie peut agir lui étant amenées par la veine porte, il était intéressant de savoir si le sang recueilli dans ce vaisseau avait des propriétés spéciales ; les résultats ont été douteux.

Dans ces derniers temps la question a été reprise par Widal et Abrami.

En abouchant la veine porte à la veine cave ils ont constaté que si le chien est en digestion, une crise hémoclasique se développe, caractérisée par leucopénie, modification de la coagulabilité sanguine, diminution de l'indice réfractométrique du sérum.

Widal admet que les substances protéiques absorbées à un stade peu avancé de leur transformation digestive, probablement à l'état d'albumoses et peptones, doivent déclencher une crise hémoclasique.

Un autre fait clinique intéressant est la constatation de l'augmentation de la toxicité urinaire dans les différentes affections qui s'accompagnent d'insuffisance hépatique, par exemple, cirrhoses atrophiques, cancer massif du foie, tuberculose du foie.

Par contre, on a constaté rarement cette même toxicité exagérée des urines dans les cirrhoses hypertrophiques curables. Mais ce qu'il est intéressant à

noter c'est qu'en même temps on voyait aussi l'absence de la glycosurie alimentaire. Il semble donc que les cellules restées saines suffisent pour arrêter les poisons et le glycose.

Il existe une relation certaine entre la glycosurie alimentaire et la toxicité des urines ; lorsque le foie laisse passer le sucre il ne retient plus les substances toxiques introduites dans l'organisme.

On est allé même plus loin et on a voulu voir une relation entre la fonction glycogénique et la fonction antitoxique.

En effet, les recherches ont montré que le foie ne commence à agir sur les poisons que lorsque sa fonction glycogénique est développée.

Quand on fait jeûner les animaux, l'action d'arrêt sur les alcaloïdes faiblit à mesure que le glycogène s'épuise ; si l'on rend du sucre le foie retrouve son influence.

Les résultats comportent quelques applications pratiques, ils montrent l'utilité du sucre dans divers états morbides et expliquent les heureux effets des injections sous-cutanées, intra-rectales ou intra-veineuses de solutions salines glycosées.

EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE

Nous avons vu quel rôle important joue le foie dans le métabolisme des hydrates de carbone des matières protéiques et des graisses.

Nous avons vu après son rôle dans la coagulation et dans l'arrêt des substances toxiques.

Vus d'ensemble, ces rôles peuvent se concevoir comme un rôle de régulation générale des métabolismes et, pour cela, le foie a des fonctions réversibles en ce sens qu'il est capable aussi bien d'élaborer que de détruire, capable aussi bien de synthèse que de désintégration et capable aussi de fixer et d'emmagasiner en proportion des apports et en prévision des besoins.

Ils peuvent aussi se concevoir comme un rôle de protection générale, car les substances qu'il libère sont toujours moins toxiques que celles qu'il reçoit.

Comment pourrait-on explorer ces diverses fonctions du foie ? Quels seront, en un mot, les tests biologiques de l'insuffisance de ces fonctions ?

Pour explorer l'insuffisance hépatique il convient d'explorer surtout les fonctions qui règlent le métabolisme des hydrates de carbone et des matières protéiques et la fonction antitoxique.

L'action sur les matières grasses est en effet encore peu connue pour pouvoir être recherchée avec fruit. Ce sont les procédés de laboratoire qui vont contribuer pour la mise en lumière de l'état de ces diverses fonctions.

Exploration de la fonction glycogénique

Nous avons vu quel était le rôle du foie dans l'équilibre de la glycémie. Un trouble de la glycorégulation par quoi se traduit-il ?

On a vu que souvent il s'exprime par la glycosurie. En dehors du cas particulier du diabète rénal, la glycosurie est fonction de l'hyperglycémie.

On a cherché à préciser les rapports qui existent entre la glycémie et la glycosurie, c'est-à-dire quel est le seuil de l'apparition et de la disparition du sucre dans les urines. On a vu qu'il est bien variable d'un sujet à l'autre et même chez le même individu.

On peut mettre en valeur le trouble de la fonction glycogénique par diverses épreuves.

LA GLYCOSURIE ALIMENTAIRE ou épreuve de Colrat.
— Elle consiste à faire ingérer par le sujet à jeun 150 à 200 grammes de glycose. On recueille les urines d'heure en heure pendant 10 heures, puis dans un même bocal celles émises jusqu'au lendemain ; le malade est laissé pendant ce temps au régime lacté absolu ou, à défaut, à un régime fixe ne contenant

pas de sucre. On recherche ensuite le sucre dans divers échantillons d'urine.

On s'est servi d'abord de sirop de sucre, mais le saccharose doit être inverti, ce qui donne lieu à des erreurs en cas de troubles avec insuffisance de production de l'invertine.

On a proposé ensuite de remplacer le glycose par le lévulose parce qu'il serait le sucre dont la tolérance dépend le plus de l'intégrité du foie.

La présence du glycose dans l'urine indique que le foie a laissé passer dans la circulation générale le sucre ingéré, soit qu'il n'a pu exercer à la circulation, porte soit par déficience de la fonction glycogénique.

Malheureusement, cette épreuve ne peut être considérée comme spécifique de l'insuffisance hépatique. En effet, les recherches récentes ont montré que la plupart des glandes à sécrétion interne, en particulier les surrénales, le pancréas, la posthypophyse, la thyroïde interviennent dans le métabolisme des hydrates de carbone.

2^o **HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE.** — Les travaux modernes ont ajouté à la recherche de la glycosurie l'étude des modifications apportées à la glycémie par l'ingestion de sucre.

Chez un sujet sain après absorption de 150 grammes de glycose anhydre, on constate que la glycémie augmente, atteint un maximum au bout de trente minutes environ, puis diminue, pour revenir en deux ou trois heures, au taux de départ ; l'élévation de la

glycémie au-dessus du taux de départ est de 0,14 gr. à 0,30 gr. soit de 0,25 gr. en moyenne.

Au cas de trouble de la glycorégulation, on peut observer une hyperglycémie plus considérable et une durée totale plus longue de la réaction.

3^o Enfin nous citerons encore l'épreuve de la glycémie adrénalinique proposée par notre maître, le professeur Loeper, qui a pour but de juger de la fonction amylolytique du foie.

L'injection sous-cutanée d'un milligramme d'adrénaline stimulerait l'action de la diastase amylolytique et est suivie d'une légère hyperglycémie.

La glycémie est dosée dans le sang au moment de l'injection et une heure après.

La valeur de la glycémie témoigne de l'intégrité de la fonction amylolytique.

Les résultats fournis par l'étude de la glycosurie et de l'hyperglycémie alimentaires qui sont les méthodes les plus employées, sont loin d'avoir une valeur absolue.

En effet, on a constaté expérimentalement que l'insuffisance hépatique se traduit le plus souvent par de l'hypoglycémie plus que par l'hyperglycémie.

En outre, si le foie joue un rôle considérable dans la régulation de la glycémie, nous avons vu qu'il n'est pas le seul organe à avoir un tel rôle.

De même que tout trouble de la glycorégulation du foie ne témoigne pas nécessairement d'une insuffisance fonctionnelle du foie, de même toute atteinte grave de cet organe ne s'accompagne pas nécessaire-

ment d'un trouble de la glycorégulation. Nombreuses sont les observations ou au cours d'une maladie grave du parenchyme hépatique des épreuves, telles que la glycosurie alimentaire, sont restées négatives.

Néanmoins, il ne faut pas refuser toute valeur à ces méthodes. En fait, les résultats qu'elles fournissent, éclairés par les notions cliniques, étayés par les résultats d'autres épreuves restent intéressantes et ont été conservées dans la pratique.

Exploration de la fonction uréopoiétique du foie

Nous avons montré dans notre court aperçu physiologique quelle était la destinée des amino-acides, produits de désintégration des albumines qui passent dans la circulation porte.

Une fois désaminés ils donnent, d'une part, de l'ammoniaque et, de l'autre, des acides acétoniques.

Enfin, l'ammoniaque est un précurseur de l'urée. Quant aux acides acétoniques, après oxydation, ils donnent des corps cétoniques qui seront brûlés par le foie.

Le foie intervient donc jusqu'aux étapes ultimes de la désintégration des amino-acides.

On pourra mettre en valeur un trouble de cette fonction protéolytique du foie en étudiant l'un ou l'autre des deux éléments de destruction des amino-acides, c'est-à-dire en cherchant soit un trouble de

l'élaboration de l'urée, soit un trouble dans la combustion des corps acétoniques.

C'est de l'exploration de ces fonctions que l'on peut tirer les renseignements les plus sérieux au cours des affections hépatiques.

1^o L'HYPHAZOTURIE est un bon signe d'insuffisance hépatique, mais elle n'a de valeur que si on connaît exactement l'apport d'azote alimentaire et si le rein fonctionne normalement.

2^o Bien plus importante est l'étude du COEFFICIENT AZOTURIQUE qui mesure la fonction uréopoiétique du foie.

Ce coefficient qui est le rapport

$$\frac{\text{Azote de l'urée}}{\text{Azote total}},$$

est normalement de 0,82 à 0,96.

Dans les cirrhoses la quantité d'azote qui échappe à la transformation en urée est plus considérable et le rapport tombe à 0,77, il peut même descendre à 0,52.

Cette méthode exige un fonctionnement normal des reins.

Aussi a-t-on proposé de rechercher le coefficient azotémique du sérum qui, normalement, est de 0,70-0,80.

Mais Maillard a fait à ces rapports azoturique ou azotémique une critique justifiée ; il fait remarquer que dans l'azote total entrent des éléments tels que

la créatine et la créatinine, l'acide urique, qui sont souvent indépendants de la fonction uréogénique.

Ces corps considérés pour la plupart comme non uréifiables, pourraient être éliminés en quantité anormalement abondante, la quantité d'urée dans l'azote total restant normale.

Aussi a-t-il proposé un autre coefficient, le coefficient d'imperfection uréogénique qui est le rapport entre la quantité d'azote que sa forme de liaison chimique permet de considérer comme uréifiable, à cette même quantité additionnée à l'azote uréifié soit

$$\frac{\text{Azote ammoniacal}}{\text{Azote uréique} + \text{azote ammoniacal}}$$

qui est normalement de 6,58.

Seulement ce rapport ne contient pas toutes les formes de l'azote transformable en urée, il ne comprend pas les acides aminés. Or, la méthode dont Maillard se servait pour le dosage de l'ammoniaque, dose l'azote ammoniacal et, simultanément, l'azote du groupement NH_2 des amino-acides.

En 1912, Langenberg a modifié ce coefficient et l'a remplacé par le rapport

$$\frac{\text{Azote ammoniacal} + \text{azote aminé}}{\text{Azote uréique} + \text{azote ammoniacal} + \text{azote aminé}}$$

Enfin, par suite d'une modification de Derrien et Clogne, le rapport se résume dans la formule

$$\frac{\text{Azote formol}}{\text{Azote hypobromite}}$$

La valeur normale pour un individu mis au régime

mixte est de 6, mais le régime lacté l'abaisse à 3-4, le régime carné l'élève.

Quant au jeûne, il le porte au-dessus de 10 et même à 15, taux voisin des grandes insuffisances hépatiques.

Voilà donc qu'il y a des causes d'erreur. C'est d'abord la rétention d'urée due aux lésions rénales. Une autre cause d'erreur c'est l'acidose des néphrites, la dénutrition azotée, le régime exclusivement carné, l'heure de l'expérience.

En outre, certains corps azotés dont on ne tient pas compte dans le coefficient, tels que les polypeptides, sont transformables en urée.

Nous citerons enfin enfin le coefficient ammoniacal corrigé par MM. Fiessinger et Guillaumin :

$$\frac{\frac{\text{N formol}}{\text{N hyperbromite}} \times (\text{PH} - 4,2)}{1,6}.$$

3^o EPREUVE DE L'AMMONIURIE PROVOQUÉE préconisée par Gilbert et Carnot.

On fait ingérer au malade 4-6 grammes d'acétate d'ammoniaque et on dose l'ammoniaque éliminé, évidemment après avoir dosé préalablement l'ammoniaque des urines. Normalement, l'acétate d'ammoniaque ingéré se transforme en urée. En cas d'insuffisance hépatique, une grande partie passe dans l'urine.

4^o AMINO-ACIDURIE. — Normalement, le taux des acides aminés dans les urines est faible, variant entre

0,05 à 0,35 ctgr. Pour mieux juger de l'amino-acidurie, Bith compare l'azote aminé éliminé à l'azote total ; le rapport oscille entre 0,5 à 30 %.

Il s'élève notablement au cours de l'insuffisance hépatique.

L'amino-acidurie est un indice très sensible du trouble fonctionnel portant sur le métabolisme protéique, mais elle ne se montre que dans les lésions déjà sérieuses du foie.

5° AMINO-ACIDURIE PROVOQUÉE. — L'ingestion de 20 grammes de peptone entraîne, en cas d'insuffisance hépatique, de l'amino-acidurie ; le signe est, paraît-il, toujours positif.

6° AZOTE RÉSIDUEL DU SÉRUM. — Chauffard et Brodin préfèrent doser dans le sérum sanguin l'azote qui reste de

Azote total — azote de l'urée

Normalement, il atteint le chiffre de 0,10 par litre ; en cas d'insuffisance hépatique, il s'élève à 0,13-0,18. Ce chiffre est exposé à de grandes variations suivant la technique employée. Les dosages sont délicats et s'il n'est pas fait par des chimistes exercés, peut induire à des grandes erreurs.

Exploration de la fonction antitoxique

Cette exploration peut être faite de diverses manières ; la plus simple est l'épreuve de l'hémoclasie

digestive proposée par Widal, Abrami et Jancovesco.

Ces auteurs ont remarqué l'existence d'une fonction protéopexique du foie, s'adressant aux substances protéiques de l'alimentation absorbées par l'intestin, avant que n'ait été opérée leur transformation en acides aminés.

De nombreuses recherches ont montré la possibilité pour l'intestin d'absorber soit des albumines hétérogènes intactes, soit des albumines déjà modifiées (albumoses et peptones).

F. Widal et ses élèves ont montré que les albumoses et surtout les peptones sont susceptibles, lorsqu'on les introduit dans la circulation, de provoquer une crise hémoclasique (leucopénie, chute de la pression artérielle, abaissement de l'indice réfractométrique, troubles de la coagulation). Ces crises sont provoquées avec des quantités minimales de peptones.

Par contre, pour provoquer les mêmes crises avec des acides aminés, il faudrait des quantités beaucoup plus considérables.

Il y a donc une différence frappante entre l'action expérimentale des deux produits.

Or, Widal et ses élèves ont recherché dans le sang portal les produits protéiques non aminés, par la recherche de la crise hémoclasique chez un chien en période digestive.

Or, les produits charriés par la veine porte ne pénètrent pas dans la circulation générale et ne pro-

voquent pas des troubles hémoclasiques parce qu'ils sont arrêtés par le foie.

LA TECHNIQUE DE L'ÉPREUVE. — Le sujet doit être à jeûn depuis cinq heures au moins, on détermine alors l'équilibre vasculo-sanguin. Puis on lui fait absorber 200 grammes de lait et on pratique de nouveaux examens de sang de vingt en vingt minutes.

On recherche la formule leucocytaire, la tension artérielle, l'indice réfractométrique, la coagulation du sang.

L'épreuve est positive si on trouve de la leucopénie, abaissement de la tension artérielle, diminution de la coagulabilité et de l'indice réfractométrique.

La crise hémoclasique est un témoin sensible d'altérations hépatiques légères. Malheureusement, elle est trop sensible.

La constatation d'une crise hémoclasique digestive ne suffit pas pour affirmer l'existence d'une atteinte hépatique sérieuse ; le résultat doit être confronté avec les renseignements fournis par la clinique et les autres méthodes d'investigation fonctionnelle du foie.

ÉPREUVE DE LA PERMÉABILITÉ DU FOIE AU BLEU DE MÉTHYLÈNE. — On sait que la cellule hépatique a une affinité particulière pour les matières colorantes.

Roche, de Genève, a employé le bleu de méthylène pour ses recherches.

Il a remarqué que la quantité de 2 milligrammes peut être ingérée par un sujet normal sans que le bleu apparaisse dans les urines.

Lorsque le sujet présente de l'insuffisance hépatique, la dose de 2 milligrammes est suffisante pour donner à un échantillon des urines recherchées toutes les quatre heures, une coloration verte. L'épreuve est extrêmement simple ; seulement la grosse réserve à faire est celle de l'éventualité des lésions rénales qui sont susceptibles de fausser les résultats.

Nous citerons encore l'épreuve de la glycuronie de Chiray et l'épreuve de l'indicanurie de Gilbert et Weill.

Enfin, pour l'exploration de la fonction biliaire, nous citerons l'épreuve des hémocories, préconisée ici par Lemierre et Brulé.

EN RÉSUMÉ toutes ces épreuves que nous avons citées gardent chacune leur intérêt, mais aucune d'entre elles isolée, ne peut nous donner des renseignements précis sur l'état fonctionnel de la cellule hépatique.

Il faut toujours corroborer les résultats obtenus par l'examen de laboratoire avec ceux obtenus par les signes cliniques pour en tirer une conclusion.

Bien entendu, pour l'examen de nos malades nous n'avons pas pu les utiliser toutes et pour la simplicité de la technique et des moyens de laboratoire, nous nous sommes servis surtout de l'épreuve de la glycosurie alimentaire, de la glycémie provoquée et du coefficient de Maillard.

Aperçu clinique de l'insuffisance hépatique

Qu'est-ce que c'est que l'insuffisance hépatique ?

Au premier abord on pourrait croire à une déchéance grave et irrémédiable de l'organe avec ce corollaire que tous les signes d'insuffisance doivent apparaître chaque fois que cette déchéance existe.

En réalité, ce n'est point ainsi que doivent être conçus les signes dits d'insuffisance hépatique.

Il y a insuffisance hépatique chaque fois que le foie est incapable d'accomplir régulièrement et complètement l'une quelconque de ses fonctions et cette inaptitude peut être aussi bien transitoire que définitive.

L'existence de ces signes n'exprime nullement l'importance des lésions anatomiques ; elle traduit seulement un trouble fonctionnel qui n'est point nécessaire en rapport avec une gravité réelle de la lésion qui le provoque.

Ces signes peuvent être très marqués au cours d'une affection hépatique transitoire ; ils peuvent rester beaucoup plus discrets, ou même manquer au cours d'une affection hépatique de pronostic très sévère.

D'autre part, il n'y a point de parallélisme entre les divers signes d'insuffisance hépatique. Il semble que la cellule hépatique puisse être touchée dans telle ou telle de ses fonctions, alors qu'elle reste intacte dans telle autre. Néanmoins, il ne faut pas

oublier les nombreuses solidarités fonctionnelles que la physiologie a mise en valeur.

Il n'en reste pas moins vrai que s'il y a une certaine solidarité entre les diverses fonctions du foie, le parallélisme de leur trouble est loin d'être absolu.

Il est exceptionnel qu'en clinique on constate une atteinte simultanée et équivalente de toutes les fonctions du foie, et il est au contraire très fréquent que les recherches mettent en valeur à la fois l'altération même profonde d'une ou d'un petit nombre de ces fonctions et l'intégrité des autres. De là, la notion des insuffisances partielles du foie et la conclusion qu'on peut parler pas d'insuffisance, mais des insuffisances hépatiques.

Or, justement à cause de cette complexité dans les phénomènes physiopathologiques du foie, on rencontre cette grande difficulté en clinique, de pouvoir déceler les symptômes et les causes qui les produisent.

ÉTIOLOGIE ET ASPECT CLINIQUE

En tant que tissu à activités biologiques multiples, la cellule hépatique est particulièrement sensible aux divers agents pathogènes, et l'on doit admettre aujourd'hui que toute infection, toute intoxication, tout trouble circulatoire qui se localise sur le foie, lèse la cellule hépatique et provoque l'apparition de symptômes plus ou moins accentués de l'insuffisance hépatique.

Mais la cellule hépatique pourra agir de façon différente à ces divers agents nocifs.

Tantôt la cellule résiste à l'action destructive et présente une véritable réaction de régénération plus ou moins rapide et complète.

Retenons ce fait, car par exemple dans les cirrhoses l'existence d'un tel processus est, du point de vue du pronostic, de la plus haute importance. Tantôt la dégénérescence brutale et massive entraînera la suppression fonctionnelle rapide de tout le foie et l'apparition de l'ictère grave ; tantôt encore la destruction lente et progressive des cellules hépatiques aboutira à une longue phase d'insuffisance hépatique, cependant que les cellules hépatiques détruites seront remplacées par du tissu de sclérose.

Mais nous avons vu que l'étude des insuffisances

hépatiques se heurte en pratique à des difficultés considérables et l'appréciation clinique des troubles fonctionnels de la cellule hépatique reste encore actuellement bien difficile ; les fonctions du foie sont trop intimement liées aux fonctions d'autres organes, comme le rein, aux fonctions même des tissus en général, pour qu'il soit facile dans une épreuve clinique de faire le départ entre ce qui est dû au déficit hépatique et ce qui est dû aux troubles d'autres organes.

Nous avons vu, en outre, l'existence évidente d'une dissociation entre les troubles portant sur les différentes fonctions du foie.

Pour mettre en évidence l'insuffisance hépatique il ne faudra donc pas se borner à explorer telle ou telle fonction du foie, il faudrait les éprouver toutes successivement.

Malgré sa complexité, malgré son imprécision actuelle, l'étude de l'insuffisance hépatique est d'un tel intérêt qu'il importe d'étudier l'ensemble de ses éléments cliniques et voir en quelles circonstances peuvent apparaître certains troubles qui, si légers soient-ils, n'en traduisent pas moins des lésions du foie.

Voyons tout d'abord les :

PETITES INSUFFISANCES HÉPATIQUES. — Il est un premier groupe de ces petites insuffisances hépatiques qui constituent un phénomène accessoire au cours de maladies générales. On a, dans ce cas, une

lésion hépatique latente, sans aucun signe qui attire l'attention du côté du foie et seule la recherche de certains signes permet de déceler l'atteinte de l'organe qui est d'ailleurs légère et transitoire.

Quelles sont ces maladies où l'on peut rencontrer le syndrome de petite insuffisance hépatique ?

Elles sont extrêmement nombreuses, nous les citerons rapidement.

Les maladies infectieuses : pneumonie, typhoïde, grippe, rhumatisme articulaire aigu, fièvres éruptives, sont autant d'infections générales qui retentissent avec une grande fréquence sur le foie.

Infections locales : érysipèle, furonculose, collections suppurées, l'appendicite, troubles de l'appareil gastro-intestinal, infections intestinales, embarras gastrique, constipation.

Causes toxiques : alcool, chloroforme, plomb, arsenic, arséno-benzol.

Auto-intoxications : grossesse, goutte, obésité, diabète.

Troubles circulatoires qui retentissent aussi sur le foie et s'accompagnent d'insuffisance hépatique.

Les symptômes fournis par l'exploration physique du foie n'apparaîtront que lorsque les lésions sont relativement accentuées. On note alors parfois une légère augmentation du volume du foie, une douleur profonde à la pression.

Rarement on pourra noter une tendance aux hémorragies que l'on serait en droit de rapporter aux troubles fonctionnels hépatiques.

Quant aux diverses épreuves de laboratoire pour explorer les fonctions hépatiques, elles présentent une inégale valeur pratique dans ces cas où les troubles fonctionnels du foie sont à leur minimum.

On a signalé tout de même chez des typhiques, pneumoniques, femmes enceintes, l'existence d'une glycosurie ou levulosurie alimentaires.

On a prouvé aussi chez de tels malades l'existence de troubles de la fonction uréopoiétique par les différents coefficients, soit par la constatation de l'aminocidurie. Enfin Vidal et ses élèves ont pu mettre en évidence l'insuffisance hépatique en employant la méthode très sensible d'examen, la recherche de l'hémoclasie digestive.

On a constaté enfin l'existence d'urobilinurie et une petite quantité de sels biliaires dans les selles.

Comme nous le voyons, les signes d'insuffisance hépatique sont perdus dans la symptomatologie de la maladie générale et ce n'est qu'en les recherchant systématiquement qu'on peut les retrouver.

Ce n'est pas de même pour ces petites insuffisances hépatiques autonomes, maladies uniquement localisées au foie et qui ont leur symptomatologie, malgré qu'assez fruste.

Ce sont tout d'abord des petits signes « d'hépatisme » de Glénard.

Ils se traduisent par des troubles digestifs qui n'ont rien de caractéristique, c'est un état dyspeptique dont le tableau correspond à celui des digestions longues : bouche pâteuse, langue sèche et

blanche, renvois acides, pituites. Ces malades présentent en outre de la somnolence, des crampes, des pesanteurs, enfin des nausées fréquentes. Ils ont très souvent un teint subictérique. Des troubles nerveux et un état mental particulier d'hypochondrie sont fréquemment observés, de la céphalée, lassitude survenant le matin au réveil ou bien pendant la digestion et disparaissant avec les occupations et le mouvement.

Enfin, périodiquement, et d'une façon fugace, on peut observer des alternatives de diarrhée et constipation. Il peut y avoir encore des légères épistaxis.

A côté de ces signes fonctionnels et généraux il existe quelques signes physiques qui peuvent davantage éclairer le diagnostic.

Ce sont la sensibilité hépatique et les variations de volume du foie.

La sensibilité ne peut se manifester que sous la forme d'un malaise ou sensation de pesanteur dans l'hypochondre droit. Elle peut être accrue par l'effort et les émotions. La pression au niveau de l'épigastre et en dessous des fausses côtes peut la déceler.

Le second signe qui consiste en une modification de volume et de la consistance de l'organe a une réelle valeur, car plus encore que le précédent, s'il ne peut donner la certitude d'une insuffisance hépatique, tout au moins il traduit un foie qui a souffert.

D'après ce que nous voyons on peut se rendre compte que tous ces signes ne renseignent pas beaucoup sur l'insuffisance hépatique, seulement ils

attirent l'attention sur le foie et complétés par la recherche des différents tests biologiques, nous permettent de faire un diagnostic et, par là, un traitement approprié.

Ces petites insuffisances hépatiques qui se montrent dans des conditions si nombreuses et si différentes pourront avoir des évolutions très différentes.

Dans la majorité des cas elles restent légères et transitoires.

Dans d'autres cas, les troubles fonctionnels du foie iront en s'aggravant et pourront aboutir à la forme suivante.

INSUFFISANCE HÉPATIQUE SUBAIGUE ET CHRONIQUE. — C'est le cas des maladies du foie où le parenchyme est lésé d'une façon assez diffuse, pour que des suppléances fonctionnelles deviennent malaisées ou impossibles.

Les cirrhoses du foie en premier lieu, la tuberculose, la syphilis, le cancer, s'accompagnent de troubles fonctionnels hépatiques toujours de même ordre, liés aux destructions du parenchyme hépatique, quelles que soient les modalités anatomiques de ces destructions.

Nous ferons une réserve spéciale pour les cirrhoses hypertrophiques, de pronostic bien plus bénin où la réparation et l'hyperplasie cellulaires permettent un retour tout au moins partiel du fonctionnement hépatique.

Les intoxications lentes par l'alcool et par le

plomb, les affections chroniques du tube digestif, les auto-intoxications comme celles des gouteux, des obèses; sont des facteurs plus ou moins importants d'insuffisances hépatiques chroniques.

Enfin il est toute une classe d'insuffisances hépatiques chroniques qui apparaissent souvent de façon héréditaire, dont les causes sont encore imprécises.

Dans ces insuffisances hépatiques subaiguës, la symptomatologie est beaucoup moins fruste que dans les petites insuffisances hépatiques passagères.

Tous ces malades sont cliniquement des hépatiques et l'attention est aussitôt attirée sur le foie.

Indépendamment des symptômes de la maladie causale, on trouve chez tous les mêmes troubles fonctionnels.

- a) Troubles digestifs plus ou moins intenses ;
- b) Tendance aux hémorragies avec épistaxis, purpura, taches rubis sur les téguments ;
- c) Troubles nerveux avec hypochondrie et psychasténie ;
- d) Troubles urinaires avec anisurie, opsurie, nicturie.

Les épreuves de laboratoire permettront de constater des troubles des diverses fonctions hépatiques à des troubles de l'europoièse, de la fonction sanguine, de la fonction glycogénique, de la fonction anti-toxique ; on observe chez eux aussi des troubles de la fonction biliaire : les sels biliaires et l'urobiline existent en quantité notable dans les urines et peuvent y devenir très abondants.

Presque tous ces malades présentent aussi un amaigrissement accentué, dont N. Fiessinger fait un véritable symptôme d'insuffisance hépatique.

Bien des troubles nerveux ont été aussi attribués à l'insuffisance hépatique : modification du caractère pouvant aboutir à une véritable neurasthénie, céphalée banale, ou migraines, asthénie, insomnie.

Enfin il existe souvent dans les insuffisance hépatiques prolongées un syndrome hémorragique plus ou moins accentué : épistaxis et gingivorragies, hémorragies gastriques et intestinales, hématuries, métrorragies, hématomes, ecchymoses.

Pour Fiessinger ces symptômes seraient liés bien plus à une fragilité capillaire qu'aux modifications du sang.

GRANDE INSUFFISANCE HÉPATIQUE. — Les dégénérescences massives de parenchyme hépatique, en supprimant toutes les fonctions de l'organe, créent le degré le plus accentué de l'insuffisance hépatique. Les causes sont très diverses. Tantôt la grande insuffisance hépatique sera la conséquence de maladies chroniques du foie ayant détruit la plus grande partie de l'organe et aggravée brusquement par quelque infection ou intoxication.

Tantôt une infection ou intoxication particulièrement nocives, détermineront en quelques jours la dégénérescence complète de l'organe ; aussi en est-il de la fièvre jaune, les infections à spirochètes, intoxication par le phosphore.

Toutes ces causes déterminent le syndrome de l'ictère grave.

Evidemment, déceler les symptômes d'insuffisance hépatique dans le tableau de l'ictère grave n'est pas chose aisée.

Deux symptômes qui sont les plus importants du syndrome semblent cependant attribuables à des troubles fonctionnels du foie : ce sont d'une part les hémorragies muqueuses, viscérales, cutanées et d'autre part l'ictère lui-même ; quelque accentué qu'il puisse être dans ce cas il n'y apparaît que comme l'exagération de ces rétentions biliaires dont nous avons noté la présence au cours des insuffisances hépatiques les plus frustes.

II

TRAITEMENT

Historique

Bien avant que la notion scientifique de l'opothérapie hépatique fut acquise Galien et Oribasé recommandaient aux hépatiques l'usage du foie de loup.

Cette pratique fut suivie jusque vers le milieu du xvii^e siècle.

La Renaissance de l'opothérapie sur une base scientifique résulte des travaux des physiologistes sur les glandes à sécrétion interne.

Ce sont surtout les travaux de Claude Bernard sur la fonction glycogénique du foie et de Brown Séquard sur les capsules surrénales qui éveillent dans l'esprit de ce dernier le principe de la méthode opothérapique.

En avril 1896 le docteur Vidal de Blidah, envoyait à la Société de Thérapeutique une note sur trois observations de cirrhotiques traités par l'extrait de foie.

En novembre 1896, Gilbert et Carnot faisaient part

à la Société de biologie de leurs essais d'opothérapie hépatique.

Puis les observations se multiplient et les échos s'en faisaient entendre au congrès de Bordeaux en 1898 par les voix de Gilbert et Carnot et au congrès de Lille en 1899 par celles de Spillmann et Demange de Nancy.

En 1901 apparaissent les articles de Robin sur le traitement des insuffisances hépatiques par les fortes doses de foie frais.

Ensuite la thèse de Mouras, les articles et communications de Dauriac, Combes, Roger, Widal, la communication de Gaillard en 1903 à la Société médicale des hôpitaux, le rapport de Créqui en 1904 et celui de Hirtz la même année, l'article de Perrin de Nancy en 1905.

En même temps que ces observations des cliniciens les physiologistes et les chimistes s'emparaient de la question, ils mettaient à l'étude les modes de préparation des principes actifs du foie, la recherche de propriétés physiologiques de ce médicament, des phénomènes qu'il produit dans l'organisme sain et les accidents dus à l'intolérance.

L'opothérapie hépatique connut ensuite une période d'engouement et elle fut quelque peu délaissée dans la pratique médicale courante, jusqu'aux travaux de Villaret qui a indiqué tout le bénéfice qu'on peut en attendre.

Mais c'est surtout depuis la mémorable découverte de Wipple sur le traitement des anémies que la question a été reprise et remise à l'honneur.

Sa méthode fut revue par Cohn et Minot qui réussirent à fabriquer un extrait qui présente les mêmes avantages sans présenter les inconvénients du foie frais.

Enfin les recherches de notre maître le professeur Loeper qui vit dans cette médication, pas seulement une action hématopoiétique mais sans aucun doute une action sur la cellule hépatique.

Ainsi le champ d'action de l'opothérapie hépatique se montre plus étendu que ne l'avaient prévu dans leurs premières recherches Gilbert et Carnot.

Mais si multiples que soient ces indications, il n'en reste pas moins établi qu'il y a deux applications principales de cette méthode thérapeutique : l'insuffisance hépatique dans ses diverses manifestations et les anémies graves de types pernicioeux.

C'est surtout de la première que nous allons nous occuper dans ce travail.

PRINCIPES DE L'OPOTHÉRAPIE HÉPATIQUE

Tout d'abord qu'est-ce que c'est que l'opothérapie ?

L'opothérapie consiste à faire absorber à un malade soit un organe en nature frais ou desséché, sous forme de poudre sèche ou dissout dans la glycérine, l'eau salée ou l'huile.

Le mode d'administration est selon les cas, l'ingestion ou l'injection sous cutanée.

L'utilisation du tissu hépatique en tant que médicament doit s'appuyer surtout sur des données d'ordre chimiques, cliniques et physiologiques.

Au point de vue chimique voici la composition du foie d'après les classiques :

Albumine	58 gr.
Graisse.....	3 gr. 50
Lécithine	2 gr. 35
Nucleine	4 gr.
Phosphore.....	1 gr. 45
Matières suivantes:	
Substances ferrugineuses et sel de chaux ...	11 gr.
Glycose et glycogène	11-15 gr.
	soit 106 gr.

Donc administrer du foie en nature à un malade, c'est lui donner toutes ces substances plus d'autres

encore mal définies, dont a on tendance à les rapprocher des acides aminés et plusieurs ferments dont on admet l'existence dans le foie tels que : ferments protéolytiques, lipolytiques, amylolytiques et oxydo-réducteurs.

AU POINT DE VUE EXPÉRIMENTAL il y a lieu de se baser sur nos connaissances actuelles concernant la physiologie du foie.

Nous avons vu dans la première partie de ce travail .quelles étaient les diverses fonctions du foie.

Expérimentalement on doit rechercher quelles sont les modifications produites dans les différents métabolismes par injection ou ingestion de foie chez les animaux.

On a pu remarquer que l'injection d'extrait de foie à des lapins a paru accélérer la sécrétion biliaire, augmenter dans une proportion très variable l'élimination de l'urée et de l'acide urique.

Après injection de sucre dans les veines, la glycosurie diminue chez les animaux ayant ingéré simultanément des extraits de foie.

Ces données autorisent les essais thérapeutiques.

Des recherches récentes de Carnot ont mis en évidence une propriété extrêmement importante de sérum d'animaux ayant subi une extirpation partielle du foie. Si on injecte à des animaux neufs du sérum d'animaux ayant subi cette hépatectomie partielle on observe une hyperplasie diffuse de la glande hépatique ; il a pu produire les mêmes phéno-

mènes avec les extraits acqueux du foie en régénération ou avec de la poudre de foie provenant du fœtus de porc ou de veau.

Ces organes en croissance ou en régénération stimulent les proliférations cellulaires.

Cependant, vu que nos connaissances actuelles sur la physiologie du foie sont encore loin d'être parfaites, il est bien difficile de conduire avec clarté l'étude méthodique des différents principes actifs de cet organe.

De sorte que les renseignements cliniques acquièrent ici une valeur de premier plan et l'observation patiente de nombreux malades doit remplacer les résultats expérimentaux.

MODE D'ACTION

Le mécanisme selon lequel l'opothérapie hépatique procure les résultats que nous signalerons plus loin, est encore entouré de bien d'obscurités, en absence de principes actifs nettement définis.

Elle agit parfois comme une opothérapie symptomatique lorsque nous nous proposons de modifier un symptôme isolé, l'hémorragie par exemple. Presque toujours c'est une opothérapie spécifique.

Il semble que dans les petites insuffisances hépatiques il se produit un processus d'excitation fonctionnelle glandulaire.

Quant aux insuffisances déjà accentuées, certains points fournis par l'étude anatomo-clinique, paraissent plaider plutôt pour une action plus particulièrement substitutive.

En effet on a remarqué au cours de certaines affections du foie des néoformations compensatrices que nous avons déjà mentionnées dans la première partie de notre travail.

Cette hyperhépatie anatomique laisse supposer que le foie se trouve entraîné à augmenter ses sécrétions quand il est malade mais capable encore de défense.

On peut en déduire que dans les cas où cette action ne se produit pas spontanément il y a lieu de suppléer à cette déficience de l'organe en fournissant à l'organisme un supplément artificiel et autant que possible identique de ces mêmes sécrétions.

Quelles sont les substances qui paraissent agir dans les différents syndromes d'insuffisance hépatique ?

Quelles sont les modifications qu'elles produisent dans l'organisme ?

Les études qu'a suscitées la méthode de Wipple ont permis de se rendre compte que ce ne sont ni les albumines ni les lipoïdes qui interviennent dans la régénération du sang.

Cohn et Minot qui ont fait des recherches sur ce sujet sont arrivés à la conclusion que ce sont les produits azotés solubles, les acides aminés et sulfo-aminés qui restent dans un extrait après avoir séparé les albumines et les graisses.

De même les recherches de notre maître le professeur Loeper, semblent montrer que ce sont les mêmes substances aminées qui agissent efficacement non seulement sur la régénération du sang, sur les parois endothéliales des vaisseaux, sur la moelle osseuse, mais aussi sur le fonctionnement du foie.

Quelles sont les modifications qu'elles produisent, une fois introduites dans l'organisme ?

Nous n'insisterons pas sur les réactions sanguinées qui ont été d'ailleurs décrites dans un grand nombre

de travaux et très bien synthétisées dans la thèse de Voisot.

Nous ne ferons que citer la réaction réticulocytaire caractérisée par une augmentation considérable du nombre des hématies goanuleuses, une augmentation lente et progressive du nombre des globules rouges avec récupération hémoglobinique, d'où baisse constante de la valeur globulaire, enfin une augmentation parallèle des polynucléaires neutrophiles.

Est-ce à dire que c'est la seule réaction qui se produit ?

Sûrement pas. Les observations de malades que nous avons pu suivre et les observations de notre maître le professeur Loeper que nous avons empruntées de son traité de thérapeutique, nous ont permis de voir quel était leur retentissement sur le fonctionnement hépatique.

Prenons tout d'abord la fonction uréopoiétique du foie.

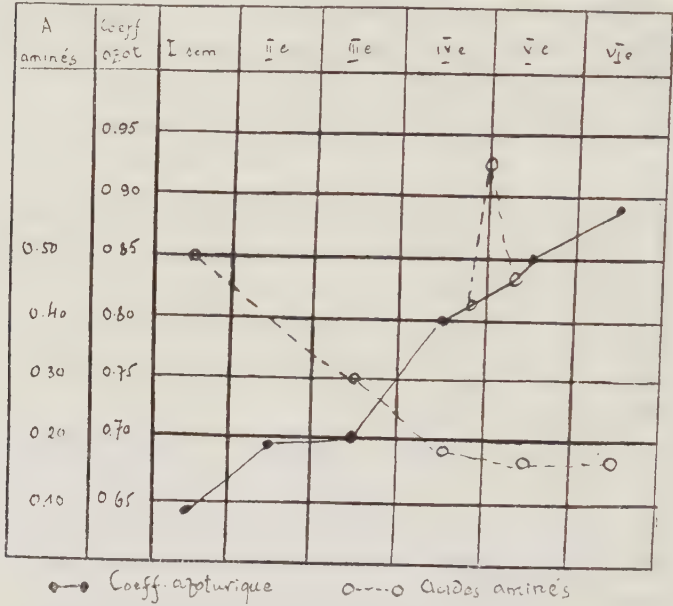
L'action de l'hépathothérapie paraît indéniable. Il y a une augmentation du coefficient azoturique et une baisse notable des acides aminés urinaires.

Voici un graphique assez intéressant que nous trouvons dans le traité de thérapeutique du professeur Loeper, qui montre ces modifications chez un de ses malades traités par des extraits partiels désalbuminés.

On voit en effet qu'au début du traitement le malade avait un coefficient azoturique de 0,65 et un taux d'acides aminés de 0,50 ; à la sixième

semaine de traitement leur chiffre est respectivement de 0,87 et 0,10.

Un autre malade cirrhotique, azotémique, hypotendu, avait un coefficient azoturique de 0,78 avant l'administration d'extrait hépatique ; peu après le traitement 0,82.



De même on observe des résultats analogues chez nos malades des observations I, II, III et VI.

LA FONCTION GLYCOGÉNIQUE est aussi nettement influencée ; toutes les fois que nous avons eu des malades présentant une glycosurie alimentaire on a pu obtenir la disparition de celle-ci par le traitement.

D'ailleurs déjà en 1902 Gilbert et Lereboullet publiaient un article sur le traitement opothéra-

pique du diabète sucré et indiquent nettement le traitement par l'opothérapie hépatique dans ce qu'ils appellent le diabète par anhépatie, qui est en somme l'exagération du phénomène de la glycosurie alimentaire.

Gilbert et Carnot ont publié à ce sujet des observations très démonstratives, dans lesquelles la suppression du foie fut suivie d'une augmentation de sucre que la reprise de la médication fit baisser.

LE SYNDROME HÉMORRAGIQUE est assez complexe et ce n'est pas toujours que l'opothérapie hépatique sera d'un grand secours.

En effet les accidents hémorragiques chez les hépatiques tiennent à trois catégories.

- 1^o Hémorragies par hypertension portale.
- 2^o Hémorragies avec splénomégalie.
- 3^o Hémorragies par diathèse hémorragique.

Dans la première catégorie entrent les hémorragies dues aux varices des veines œsophagiennes et gastriques. Leur traitement doit être surtout préventif constitué par les tonicardiaques, les diurétiques, les purgatifs hydragogues.

Quand l'hémorragie se produit le meilleur traitement est la transfusion.

Dans la deuxième catégorie on voit surtout les hémorragies de la période préascitique des cirrhoses, dans certaines cirrhoses paludéennes, dans la maladie de Banti.

Le meilleur traitement est la splenectomie ou la

ligature de l'artère splénique qui ont pu donner des bons résultats.

Il reste enfin les hémorragies par dyscrasie, qu'on rencontre fréquemment dans les cirrhoses et qui intéressent surtout l'opothérapie hépatique.

Nous avons vu que le syndrome hémorragique des insuffisances hépatiques se traduit surtout par des hémorragies multiples, diverses, cutanées, viscérales ou muqueuses, gingivales, buccales, nasales, rénales.

Les accidents peuvent être déclanchés par une intoxication alimentaire ou médicamenteuse, par le chloroforme, par la morphine, par une infection aiguë, erysipèle, pneumonie, etc.

Ces altérations sanguines sont attribuables au foie, parce que le foie a une réaction sanguine indéniable, parce que c'est lui qui fabrique le fibrinogène et le thrombogène.

Quand par insuffisance hépatique ces deux substances vont manquer un syndrome hémorragique va s'établir.

Mais il ne semble pas que l'absence de ces deux substances soit la seule cause ; beaucoup d'hépatiques présentent une fragilité spéciale de leur système capillaire, ce que Fiessinger appelle la meiorragie des capillaires et l'hémorragie se produit parce que le sang est moins coagulable et à cause de la friabilité des parois vasculaires.

Ces altérations sont mises en évidence par différents moyens dont la valeur scientifique peut prêter

à discussion mais dont les résultats cliniques n'en sont pas moins intéressants.

1^o Le temps de coagulation est généralement allongé, la rétractilité du caillot est imparfaite. Ce sont des signes sanguins.

2^o L'allongement du temps de saignement, le signe du lacet, sont des signes d'altération capillaire.

Quelle sera l'action de l'opothérapie hépatique ? Elle va accroître en même temps la coagulation du sang et la résistance vasculaire.

Les résultats en ont été surprenants. On a d'abord essayé de donner à ces malades du chlorure de calcium, ou des produits capables de favoriser le développement des plaquettes sanguines tels que la fibrine, globuline, caséine. Les améliorations obtenues quelquefois ont été peu durables et pour cause. C'était une médication qui ne s'adressait pas à la cause et cette cause siège dans l'insuffisance de fonctionnement de la cellule hépatique.

L'opothérapie a montré ces résultats soit comme traitement symptomatique d'une hémorragie isolée sans autre signe d'insuffisance hépatique, soit dans les insuffisances hépatiques à manifestations multiples.

C'est d'ailleurs ce qu'a montré le traitement de Wipple dans les anémies par hémorragie.

On a un arrêt de l'hémorragie suivi d'une régénération sanguine.

Chez un malade du professeur Loeper, cirrhotique avec légères hémorragies, il a constaté après le trai-

tement opothérapique une amélioration notable des fonctions uréopoiétiques en même temps qu'une influence heureuse sur le syndrome hémorragique.

QUANT A LA FONCTION ANTITOXIQUE du foie, elle n'échappe pas non plus à l'action de l'hépatothérapie.

Même dans quelques cas d'insuffisance hépatique aiguë on a pu obtenir de bons résultats.

Nous citerons le cas de Villaret, Haguenau, Wallich et Benat qui ont obtenu des bons résultats chez un malade qui a fait une insuffisance hépatique chloroformique.

Ou bien le cas de Pinard et Corbillon d'une érythrodermie arsenicale traitée par l'extrait hépatique désalbuminé et deproteiné à la dose de 1,5 cm³ correspondant à 35 grammes de foie de veau frais.

Enfin l'article de Oddo et Borie sur l'amélioration du syndrome d'hémoclasie digestive par l'extrait de foie.

Comme nous voyons toutes les fonctions du foie peuvent être intéressées par le traitement opothérapique. Le sont-elles toutes dans la même mesure ? et simultanément ? On ne saurait encore le dire avec précision ou l'imperfection de nos moyens d'exploration.

L'avenir tranchera peut être la question.

MODE D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE

Pour obtenir des résultats d'une réelle efficacité sous quelle forme faut-il administrer le foie et en quelle quantité ?

On a tout d'abord donné du foie en nature. Déjà Robin en 1901 publiait un article par lequel il montrait la nécessité de donner le foie de veau frais aux hépatiques.

Il insistait surtout sur la nécessité de donner des fortes doses et expliquait les échecs thérapeutiques des extraits desséchés à cause des doses insuffisantes administrées aux malades.

La même remarque a été faite par Roger et Widal.

De même Wipple dans le traitement des anémies conseille les fortes doses de foie.

Enfin récemment notre maître le professeur Loeper a montré aussi la nécessité de ces fortes doses qui seules peuvent nous mener à des résultats inespérés.

Quelle est la quantité de foie frais qu'on doit administrer aux insuffisants hépatiques.

La quantité conseillée par Robin était de 150, 200, 250 grammes.

Or cette quantité est de digestion pénible.

Robin conseillait pour l'administrer, la technique

suivante : on pulpe le foie dans de l'eau chaude ou du bouillon tiède et on le fait ingérer ainsi.

Mais certains sujets s'en dégoutent au bout de quelque temps. On a essayé alors de l'assaisonner avec de l'oignon, des herbes ou du jus de fruits, il reste encore assez difficile à prendre.

En outre la longue continuation d'une grosse dose de foie, peut créer chez les insuffisants hépatiques, dont les aptitudes digestives sont souvent diminuées, des complications gastriques ou intestinales aboutissant à l'interruption forcée du traitement.

Pour ces diverses raisons il n'y a guère lieu à l'utiliser en pratique sauf indication spéciale. On s'est adressé ensuite à des extraits de foie.

Gilbert et Carnot conseillaient les extraits secs stérilisés par l'acide chlorhydrique.

La poudre de foie est moins active que le foie frais, parce qu'on l'a prescrite toujours à des doses insuffisantes. Il faudrait en faire prendre par jour 20-25 grammes ce qui représente un poids de 100 grammes de foie frais, or pour cela le malade devrait avaler 40 cachets.

On l'a alors administré en lavements, mais pour la même raison elle n'a pas pu donner de bons résultats.

En outre l'administration de si grosses quantités de poudre a déterminé souvent des troubles digestifs.

On a proposé alors des extraits glycélinés totaux, injectables et qui contiennent 10-20 centigrammes par ampoule. Mais comme l'extrait est

fabriqué avec un foie d'animal et qu'il contient des protéines il peut déterminer des phénomènes de choc.

Nous avons employé dans le traitement de nos malades des extraits partiels et désalbuminés.

Leur préparation a été préconisée par Cohn et Minot.

Ces auteurs, recherchant la nature de la substance active du foie dans le traitement des anémies, remarquèrent que les constituants protéiniques, lipodiques et carbohydrates pouvaient être éliminés sans diminuer l'activité du principe.

Ils proposèrent ainsi un extrait purifié, désalbuminé et délipodé.

D'après cette méthode on a fabriqué en France un extrait de foie partiel sous le nom d'*Hépatrol*. Nous empruntons sa composition de notre maître le professeur Loeper qui l'a fait doser, composition qu'il a été le seul à publier.

Fer	9 mgr.	} pour 1 000
Azote total	8 gr. 7	
Azote aminé	5 gr. 25	
Soufre total	0 gr. 184	

Traces de sucre. Traces imperceptibles de pigments et sels biliaires.

Comme on voit le chiffre d'azote aminé est énorme et la quantité de soufre assez élevée.

Le professeur Loeper croit que c'est peut être dans cet azote aminé et ce soufre que siègent les propriétés réparatrices du foie.

De là, la conclusion que ces extraits partiels n'ont

pas seulement une action hématopoiétique, mais aussi une action sur la cellule hépatique.

Voir le mode de préparation de cet extrait. On prend 100 kilogrammes de foie de veau frais, on broie le foie frais à la sortie de l'animal à l'aide d'un couperet mécanique. On le traite par l'alcool à 60° plus acide chlorhydrique dont le $\text{PH} = 5$, on laisse macérer 24 heures.

On filtre pour éliminer les protéines.

On évapore sous vide à 30° jusqu'à consistance sirupeuse.

On reprend par l'alcool à 90° et l'on filtre sous toluène pour éliminer les graisses et lipoïdes.

On sépare les liquides dans un appareil à décantation.

On fait le vide pour chasser les solvants.

On reprend par l'eau distillée.

On filtre sous l'azote.

On stérilise à l'abri de la chaleur par un procédé chimique.

On répartit dans des ampoules de 10 cm³ dont une représente 125 grammes de foie de veau frais.

Ces extraits partiels de foie peuvent être employés dans les traitements à l'exclusion de toute autre thérapeutique, ce qui permet d'ailleurs de juger leur efficacité. C'est ce que nous avons fait chez nos malades.

Leur tolérance est parfaite, nous n'avons eu aucun cas de troubles digestifs.

La tolérance de ce produit permet de donner aux

malades des doses assez considérables (jusqu'à 5 ampoules par jour, ce qui représente une dose de 375 grammes de foie frais) et c'est seulement avec ces fortes doses que nous avons obtenu de bons résultats.

C'est là un des principaux avantages de la méthode, que peut même expliquer son efficacité, donner de fortes doses de foie sans en avoir les inconvénients.

D'habitude on doit prescrire deux ampoules par jour, une avant chaque repas dans du sirop, du lait ou simplement du lait.

Cette thérapeutique peut se poursuivre ainsi des mois et des années avec la dose d'entretien sans aucun inconvénient ; son interruption brusque entraîne une rechute des différents symptômes et même après guérison contrôlée biologiquement on doit poursuivre une dose d'entretien à raison de deux ampoules par jour, trois fois par semaine.

Les résultats doivent être contrôlés par des examens répétés, par la recherche de la glycosurie alimentaire du coefficient azoturique, du temps de saignement et coagulation et suivre leur modification après l'hépatothérapie.

Ces résultats pourront nous guider dans la continuation du traitement : à résultats favorables, longue continuation du traitement, à résultats douteux ou nuls interruption ou espacement de cures opothérapiques.

Des extraits injectables ont été déjà employés par

le professeur Achard et il paraît qu'on a obtenu des résultats assez satisfaisants.

Nous n'avons pas l'expérience de cette méthode et nous ne pouvons pas tirer de conclusion.

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Léopold Lévi admet que l'opothérapie hépatique peut être utilisée dans les maladies proprement dites du foie, dans les syndromes à participation hépatiques, dans les symptômes isolés qui peuvent découler d'un trouble d'une des fonctions du foie.

Nous ne ferons que signaler les cas qui rentrent dans les deux dernières catégories, afin de nous maintenir dans le cadre que nous nous sommes fixés.

Parmi les syndromes à participation hépatique on a employé l'opothérapie dans : le diabète par anhépatie (Gilbert et Lereboullet), dans la goutte, arthritisme (Mouriquaud) la tuberculose, le cancer, les anémies et récemment dans l'hypertension artérielle (Miller).

En ce qui concerne les symptômes isolés, traités par le foie, ce sont surtout les hémorragies chez les hémogéniques ou hémophiliques et les prurits.

Dans tous les cas précédents l'élément pathogénique hépatique est certain ou à peu près.

Mais le foie n'est pas le seul en cause et une multitude d'autres processus associent leur mécanisme à la déficience du foie dans le déclenchement des

troubles morbides. Ce sont des malades qui ne sont pas des hépatiques purs mais ils rentrent dans ce qu'on appelle de l'hépatisme, notion encore peu définie.

C'est pour cela que nous nous attacherons surtout à l'étude des indications dans les maladies de foie proprement dite.

Pour synthétiser on peut dire en un mot que l'opothérapie hépatique est le traitement de l'insuffisance hépatique au même titre que les opothérapies surrénales et thyroïdiennes sont les indications de base dans les insuffisances correspondantes.

La difficulté apparaît seulement au moment où il s'agit de préciser les cas qui sont particulièrement du domaine thérapeutique.

Là, il faudra se conduire d'après les différentes manifestations du syndrome d'insuffisance hépatique.

Avec Turriès nous admettons que l'entité morbide de l'insuffisance hépatique peut être considérée comme un ensemble de faits pathologiques dont la caractéristique est l'existence soit isolée, soit associée de trois syndromes différents, un syndrome pigmentaire, un syndrome digestif et un syndrome toxique.

Nous n'insisterons pas sur le syndrome pigmentaire ou sur le syndrome digestif qui est caractérisé surtout par amertume de la bouche, état nauséux, lenteur des digestions avec gonflement épigastrique, constipation, selles décolorées, etc.

Nous insisterons surtout sur le syndrome toxique qui est la conséquence d'une viciation fonctionnelle du fonctionnement hépatique et qui détermine à la suite des productions de produits nocifs ou du manque de neutralisation de ces produits au niveau du foie un ensemble de troubles morbides.

Cette viciation engendrera des œdèmes, hémorragies, des manifestations acidosiques, des signes d'intoxications par suite de la non transformation des albumines en urée.

Au niveau du système nerveux ses répercussions détermineront de la fatigue, somnolence, migraine, bradycardie, enfin au niveau de la zone psychique une hypochondrie toute particulière.

L'opothérapie hépatique est d'une façon élective le traitement du syndrome toxique.

L'indication est nette dans les asthénies, états hémorragiques et hypochondriaques, urticaire, migraine.

Elle pourra être employée dans les syndromes à marche aiguë telle que l'ictère grave ou des poussées évolutives au cours des cirrhoses qui assombrissent tellement leur pronostic.

Dans tous ces cas ce qui domine c'est l'intoxication de l'organisme ; pour les combattre il faut restituer artificiellement à l'organisme les produits qui lui font défaut de la même façon qu'on donne aux malades les produits qui leur manquent par la déficience de n'importe quelle glande.

Quant au syndrome pigmentaire et digestif à l'état

pur, ils semblent plutôt susceptibles d'une thérapeutique biliaire.

Seulement comme nous l'avons montré dans la première partie, très fréquemment un insuffisant hépatique présente des périodes au cours desquelles il y a une dissociation ou l'intrication des divers syndromes cités. Dans ce cas l'existence de manifestations pouvant se rattacher à l'intoxication hépatique pourra indiquer l'opportunité d'une opothérapie similaire.

Dans les indications thérapeutiques nous devons tenir compte aussi de la notion étiologique.

Les jeunes parenchymes réparent rapidement leurs lésions, les parenchymes adultes peuvent en faire de même à la condition qu'ils n'aient pas subi de nombreuses atteintes antérieures.

Par exemple chez les vieillards; femmes enceintes, alcooliques, chez tous les sujets susceptibles d'avoir pu avoir une atteinte du foie, l'apparition de signes d'insuffisance hépatique, le traitement opothérapique précoce peut être d'un grand secours.

Par contre chez l'enfant, au cours d'insuffisance hépatique, l'opothérapie est rarement indiquée.

Enfin il nous reste à voir les indications fournies par la maladie causale et le mode évolutif de celle-ci.

C'est certainement au cours des cirrhoses avec ou sans ascite que l'opothérapie doit être le plus couramment employée.

Employée à temps et à des doses suffisantes on peut obtenir des résultats inespérés.

Certains auteurs ont prétendu que les cirrhoses

hypertrophiques ne seraient pas susceptibles de cette opothérapie.

Ce n'est pas notre avis et nous en avons eu la preuve avec deux de nos malades.

Ici l'opothérapie joue un rôle de médication stimulante sur un parenchyme qui a déjà des tendances à se défendre. En lui fournissant les principes qui lui manquent, il ne saura que mieux réagir.

Nous pouvons dire que c'est justement dans ces cas que nous avons obtenu les résultats les plus rapides et les plus complets.

La meilleure preuve encore c'est qu'on conseille toujours l'opothérapie dans les cirrhoses atrophiques justement à la phase préascitique quand en somme on a une hypertrophie préalable et quand le parenchyme peut réagir à la thérapeutique.

Evidemment à cette période il est assez difficile à dire à quelle sorte de cirrhose on a affaire. Mais même dans les états avancés l'opothérapie semble agir contre toute prévision sinon par guérison au moins par amélioration notable.

On peut rapprocher des indications du début des cirrhoses, celles qui se posent quelquefois au cours des congestions hépatiques actives, des gros buveurs ou des gros mangeurs, quand elles s'accompagnent de signes d'intoxication hépatique.

La dégénérescence graisseuse, la dégénérescence pigmentaire, paraissant aussi indiquer l'opothérapie. Nous n'avons pas l'expérience de ces cas et nous ne pouvons donc nous prononcer.

On a employé aussi l'organothérapie dans les hépatites aiguës d'origine infectieuse ou toxique, arsenicale, arsenobenzolique, phosphorée.

Les cas de MM. Villaret, Haguenau, Walich et Bernal en est un bel exemple.

Au cours de la tuberculose ou de la syphilis du foie les indications sont variables selon la période de la maladie.

Elles s'imposent quand malgré le traitement causal des signes d'insuffisance hépatique apparaissent.

Nous avons obtenu des remarquables résultats chez notre malade de l'observation V, chez lequel nous avons institué un traitement mixte antispécifique et opothérapique.

Enfin il y a ce qu'on appelle les indications préventives soutenues par Villaret et Justin Besançon qui disent que systématiquement chez tout spécifique qui présente de l'insuffisance hépatique, le traitement arsenical ne doit être abordé qu'à condition de l'associer à une médication opothérapique.

Il y a là une règle dont l'application généralisée permettrait certainement la poursuite de ces traitements avec plus de persévérance et moins d'inconvénients.

Et maintenant y a-t-il des contre-indications à l'opothérapie hépatique ?

Nous ne le croyons pas.

La contre-indication se manifestera par l'échec du traitement ou l'apparition de quelques inconvénients.

Parmi ceux-là, ce sont la difficulté d'absorbtion et les troubles digestifs.

Or par les extraits partiels des albuminés et des protéinés on a paré justement à ces inconvénients et permettent ainsi de faire prendre facilement et sans aucun inconvénients des fortes doses de foie seules susceptibles à donner des résultats efficaces.

RÉSULTATS

Les résultats sont très variables : favorables, défavorables ou nuls.

RÉSULTATS FAVORABLES. — Ils sont beaucoup plus fréquents qu'on ne le croit. Il semble que l'opothérapie agisse en neutralisant les substances encore mal définies que l'insuffisance de la cellule hépatique a laissé circuler dans l'organisme, et comme stimulant et substitutif.

Ces résultats sont manifestes cliniquement et biologiquement.

En effet des signes de désintoxication apparaissent manifestés principalement par un relèvement de l'état général, apaisement de l'excitation psychique et de l'hypochondrie, arrêt de l'hémorragie.

Dans les cas bénins, les migraines, les urticaires, les troubles digestifs s'améliorent ou disparaissent. Dans les cirrhoses on a constaté l'augmentation de la diurèse et diminution de l'ascite (voir observations III et IV).

Au point de vue biologique on constate le relèvement du taux de l'azoturie et la tendance normale

des rapports azoturique, disparition de la glycosurie alimentaire.

Les données hématologiques sont aussi très intéressantes.

Perrin de Nancy a constaté que chaque fois que l'opothérapie a amélioré les symptômes généraux et locaux de la cirrhose, il se produit une amélioration parallèle de l'anémie si particulière des cirrhotiques ; plus encore quand la médication est restée sans action sur la cirrhose l'anémie n'a pas changé.

C'est ce que nous avons pu constater chez un de nos malades.

De même on constate un changement dans la durée des temps de saignement et coagulation. La durée de ces résultats est variable.

Alors que dans certains cas un traitement continué pendant un mois suffit à faire disparaître définitivement les manifestations d'insuffisance hépatique (comme c'est le cas de notre malade de l'observation I) d'autres fois celles-ci réapparaissent rapidement après la cessation du traitement et il faut un traitement très longtemps suivi pour obtenir une amélioration et une guérison durables.

RÉSULTATS NULS ET DÉFAVORABLES. — Dans quelques cas, l'action de l'opothérapie ne s'exerce pas ; il est alors inutile de persévérer.

Il est d'ailleurs bien difficile de préciser pour quelles raisons cet échec apparaît.

De façon générale, l'inefficacité nous a paru liée

à la gravité de l'insuffisance hépatique ou la cellule ne réagit plus (observation IV).

Toutefois ces cas sont assez rares et nous avons presque toujours pu obtenir sinon une guérison absolue, mais une amélioration très notable.

OBSERVATION I

Mme R..., 37 ans, blanchisseuse, entre à l'hôpital, le 15 mars 1931, pour troubles digestifs caractérisés par : digestions pénibles, bouche pâteuse, nausées fréquentes, renvois. Elle se plaint, en outre, d'un état de somnolence presque continue, mais plus marqué surtout après les repas, et de la céphalée matinale.

Le début de sa maladie remonte à 3 mois environ.

Dans les antécédents on ne trouve rien d'anormal, si ce n'était une crise de colique hépatique survenue cinq ans auparavant à l'occasion d'une grossesse. Mariée, elle a deux enfants bien portants. Le mari est bien portant.

1 l'examen, on se trouve en présence d'une femme d'un assez bon aspect général.

Les conjonctives sont très légèrement subictériques.

L'examen de l'abdomen montre un foie de volume normal, légèrement sensible à la pression.

La rate paraît normale ; il n'y a pas d'ascite, pas de circulation collatérale.

Le cœur et les poumons sont normaux.

La TA = 14-7 au Vaquez. La T° est à 36°9. Le pouls 78 régulier, bien frappé.

Les réflexes sont normaux. Pas d'Argyll.

Pas d'éthylisme avoué.

On fait une épreuve de la glycosurie alimentaire, qui est positive surtout dans le troisième échantillon d'urines. Le coefficient azoturique est diminué : il est de 0,78. Amino-acides, 0,20.

Les temps de saignement et coagulation sont normaux. On porte le diagnostic de légère insuffisance hépatique sans qu'on puisse expliquer sa cause.

On institue un traitement par l'*Hépatrol* à raison d'une ampoule par jour.

On refait un examen 10 jours après son entrée ; on constate une amélioration assez importante des différents coefficients :

Le coefficient azotique monte à.....	0.80
Amino acides.....	0.17
Glycosurie alimentaire légèrement positive.	

Le 20^e jour de traitement nous montre une disparition complète des signes cliniques.

Les nausées, les troubles dyspeptiques, la céphalée disparaissent.

En même temps, au point de vue biologique on constate un coefficient azoturique à 0,86, l'aminoacidurie à 0,12. Disparition de la glycosurie alimentaire.

On espace les doses en donnant une ampoule tous les 2 jours, puis une tous les 3 jours pour supprimer tout traitement le 16 avril.

La malade est aussi bien que possible.

De nouveaux examens ne montrent aucune modification.

La malade sort le 21 avril.

Nous l'avons revue un mois après. Son état était toujours satisfaisant.

La recherche du coefficient azoturique nous a montré celui-ci à 0,88 avec une amino-acidurie de 0,11.

Voici donc un cas de petite insuffisance hépatique, pour ainsi dire fonctionnelle, sans substratum anatomique à suspecter et qui a guéri à peu près dans un mois même après toute cessation de l'opothérapie.

OBSERVATION II

M. D..., âgé de 49 ans, maçon, entre à l'hôpital le 11 janvier 1931, parce qu'il a maigri et que son ventre a augmenté de volume.

Le début de sa maladie remonte à 18 mois environ et s'est fait d'une façon progressive.

En effet, il a commencé à éprouver de l'anorexie globale, nausées fréquentes, sans vomissements, surtout pituites matinales.

Il a commencé à maigrir (il prétend avoir perdu 6 kilogrammes).

L'interrogatoire ne décèle rien d'anormal dans les antécédents mais le malade avoue absorber journellement une grande quantité d'alcool. A l'examen on est en présence d'un homme amaigri, légère varicosité des pommettes, subclère des conjonctives. Pas d'œdèmes.

Le ventre légèrement augmenté de volume. Une très légère circulation collatérale. L'ombilic n'est pas déplié.

A la percussion le ventre est sonore dans toute son étendue ; il ne paraît pas y avoir de l'ascite.

Le foie est gros, il dépasse de 3 travers de doigt les fausses côtes. Il n'est pas douloureux.

La rate est percutable sur quatre travers de doigt.

Le cœur est normal. Les poumons ne présentent rien d'anormal, sauf quelques frottements à la base droite. La tension artérielle est de 15-7 au Vaquez. Les réflexes sont normaux. Les pupilles réagissent à la lumière.

Les urines sont rares, elles ne contiennent ni sucre ni albumine.

On porte le diagnostic de cirrhose hypertrophique anascitique.

On complète l'examen physique par les différentes épreuves de laboratoire.

L'épreuve de la glycosurie alimentaire est négative.

En revanche le coefficient azoturique est assez abaissé : il est de 0.70. L'amino acidurie à 0.28.

Le temps de saignement est de six minutes donc légèrement augmenté.

Le temps de coagulation est normal.

Nous avons pratiqué chez ce malade la recherche de la fonction protéopexique du foie.

Voici les résultats que nous avons obtenu avant l'épreuve.

Globules rouges	4 500 000
Globules blancs	6 500
T. A.	15-7

Après ingestion de 200 grammes de lait :

Globules rouges.....	4 500 000
Globules blancs.....	4 000
T. A.	13-5

Donc l'épreuve est positive.

On institue chez ce malade un traitement par l'*Hépatrol*, à raison de 2 ampoules par jour.

Le 26 janvier, c'est-à-dire 15 jours après le début du traitement on refait les différentes épreuves :

La glycosurie alimentaire est toujours restée négative.

Le temps de saignement est revenu à la normale.

Le coefficient azoturique est à 0,76 avec une amino acidurie à 0,20.

L'épreuve de l'hémoclasie digestive est toujours positive.

L'état du malade est amélioré, l'anorexie est moins marquée, état général plus satisfaisant.

Le 15 février, nouvel examen.

Le coefficient azoturique monte à 0,80, l'acido-uricémie 0,18.

Disparition de l'hémoclasie digestive.

Etat très satisfaisant. L'appétit revient. Pas de nausées. Diurèse plus abondante.

L'examen du foie montre qu'il a diminué de volume, son bord inférieur dépasse les fausses côtes de 2 travers de doigt environ.

Le 15 mars. Le malade va de mieux en mieux. Son appétit est complètement revenu, il se sent des forces. L'examen des urines montre une acido-uricémie à 0,15, le coefficient azoturique à 0,82.

On diminue alors les doses : on lui donne une seule ampoule par jour.

Il demande à sortir 15 jours après.

On lui recommande un traitement d'entretien d'une ampoule tous les deux jours.

Le 15 avril le malade vient nous voir ; il dit se sentir tout à fait bien ; il a repris ses occupations.

A l'examen, il n'y a plus de subictère. Son foie paraît encore diminuer de volume, il dépasse à peine les fausses côtes.

Les différents coefficients n'ont pas changé d'une façon notable.

Depuis, le malade vient nous voir presque tous les mois.

Il a cessé son traitement depuis un mois environ et son état est aussi satisfaisant que possible.

OBSERVATION III

M. G... 52 ans manœuvre, entre à l'hôpital le 2 avril 1931 pour gros amaigrissement, anorexie et balonnement du ventre.

Le début de sa maladie remonte à deux ans.

Anorexie, surtout élective pour les graisses, vomissements très fréquents, pituites matinales, digestions très pénibles, céphalée surtout matinale, crampe dans les mollets. Très souvent des gingivorragies.

Amaigrissement de 10 kilogrammes.

Dans les antécédents, une pleurésie à l'âge de 20 ans, rien depuis. Ethylisme avoué.

A l'examen on est en présence d'un malade très pâle, maigre, dyspnéique, subictérique, pommettes variqueuses. Œdèmes des membres inférieurs.

Ventre très augmenté de volume. Enorme circulation collatérale, surtout sous ombilicale. L'ombilic est déplissé.

Grosse matité remontant au-dessus de l'ombilic, mobile avec les mouvements du malade.

Léger œdème des bourses. Pas d'hydrocèle.

Il est impossible de sentir son foie, ni sa rate.

Le cœur rapide mais régulier. Pas de souffle orificiel.

Dans les poumons quelques rales de bronchite avec quelques sons de la base droite

La tension artérielle est à 9-5 au Vaquez.

Les urines rares contiennent de l'albumine. Ni pigments ni sel biliaires.

Les réflexes sont vifs. Les pupilles réagissent à la lumière. Un B. W. pratiqué ultérieurement s'est montré négatif.

Le malade est très gêné par son ascite. Il est très dyspnéique. On est obligé de le ponctionner ; la ponction ramène sept litres. Le liquide d'ascite a une formule banale.

On profite pour examiner son foie qui est petit et assez dur, la rate est perceptible, on accroche son bord inférieur.

En somme cirrhose atrophique avec ascite.

Les différentes épreuves de laboratoire montrent :

L'examen du sang montre une anémie assez marquée :

Une glycosurie alimentaire	
Coefficient azoturique à	0,65
Amino acidurie	0,30

le nombre des globules rouges est à 3.000.000.

Le temps de saignement	10 minutes
Le temps de coagulation	35 minutes

On soumet le malade à un traitement par l'*Hépatrol*, à raison de deux ampoules par jour.

Le 18 avril le malade est encore assez affaibli, le liquide paraît se reproduire, mais il n'est pas abondant.

En tout cas il urine mieux, les urines sont claires elles contiennent des traces d'albumine.

Le coefficient azoturique est néanmoins amélioré car il monte à 0.70, l'acidourie 0,25.

Le temps de saignement et de coagulation sont autour de la normale ;

Temps de saignement	5 minutes
Temps de coagulation	15 minutes

La glycosurie alimentaire persiste.

Le 2 mai une amélioration est constatée. Anorexie moins marquée, pas de vomissements.

Les urines sont abondantes : 1800 grammes.

Le ventre n'a pas augmenté de volume, la circulation collatérale est moins marquée.

Les œdèmes sont complètement disparus.

Il n'a pas eu la moindre hémorragie. D'ailleurs les temps de saignements et coagulation sont normaux.

Les globules rouges dans le sang sont à 4.200.000.

La glycosurie alimentaire n'a pas encore disparu.

Le coefficient azoturique est à 0,76, l'amino-acidurie 0,20.

2 juin. Il persiste une légère ascite mais la circulation collatérale est moins marquée. Pas d'œdèmes, pas de subictère, pas d'anorexie.

Etat général satisfaisant. Le malade est moins fatigué, il peut quitter son lit et se promener un peu.

La glycosurie alimentaire a disparu.

Le coefficient azoturique est à 0,78, amino acidurie 0,19.

5 juillet. Le malade se sent bien, reprend des forces.

Localement il ne paraît plus y avoir de liquide, la circulation collatérale est minime.

Le malade a grossi de 4 kilogrammes.

Les urines sont abondantes (2 litres) pas d'albumine.

Pas d'œdèmes.

Le coefficient azoturique 0,80, amino acidurie 0,16.

Il quitte le service le 28 juillet.

On le revoit deux mois après ; le malade est méconnaissable. Bon embonpoint, a repris encore 3 kilogrammes.

Le ventre est normal, plus d'ascite, plus de circulation collatérale.

Le foie est toujours petit, la rate légèrement augmentée de volume.

Les différents coefficients sont :

Le coefficient azoturique.....	0,81
Amino acidurie.....	0,15

Le malade a repris son travail.

On lui conseille de suivre un traitement d'entretien d'une ampoule tous les 2 jours.

Malheureusement on n'a plus revu le malade et on ne sait pas ce qu'il est devenu.

OBSERVATION IV

M. L... 41 ans, journalier entre à l'hôpital le 29 septembre 1931 avec un très mauvais état général.

Début de la maladie il y a 3 ans.

Anorexie globale. Vomissements presque incoercibles alimentaires et bilieux.

Amaigrissement considérable (20 kilogrammes).

Cauchemars, zoopsies, crampes dans les mollets, parésie des membres inférieurs, tremblements.

Le ventre a commencé à grossir depuis 2 ans à peu près. Dyspnée très accusée.

Alcoolique invétéré il n'a jamais renoncé à ses excès malgré l'interdiction des médecins.

A son entrée. Malade très pâle, faciès tiré, émacié, forte dyspnée. Œdèmes énormes des membres inférieurs.

On est frappé par le volume de son ventre. La peau est luisante tendue, circulation collatérale, ombilic déplissé.

A l'examen on trouve une matité occupant presque tout le ventre. On ne peut pas sentir son foie ni sa rate.

Le cœur est rapide arythmique. Il n'y a pas de souffle orificiel.

Poumons. Sommet droit suspect. Diminution de la respiration quelques craquements après la toux. Matité aux deux bases pulmonaires avec diminution des vibrations.

A la radio. Sommet droit voilé ne s'éclairant pas à la toux. Quelques marbrures. Sommet gauche paraît indemne. Obscurité des deux bases.

La tension artérielle 8-5 au Vaquez.

Les réflexes abolis aux membres inférieurs. Les pupilles réagissent à la lumière. Les urines sont très rares (600 gr.)-elles contiennent de l'albumine.

Les examens de laboratoire révèlent :

Epreuve de la glycosurie alimentaire positive.

Le coefficient azoturique	0,62
Amino acidurie	0,52
Temps de saignement	7 minutes
Temps de coagulation	11 minutes

On institue de suite une traitement par l'*Hépatrol* à raison de 3 ampoules par jour et des tonicardiaques.

Le 15 octobre. L'état général est stationnaire. L'ascite est toujours énorme. Diurèse 700 grammes. T. A. 9-5.

A cause de la dyspnée on est obligé de le ponctionner. On retire 9 litres de liquide.

Cette ponction semble le soulager.

Les différents coefficients n'ont pas bougé.

En somme à cette date aucune amélioration.

Le 2 novembre. Pas grand changement. Etat général aussi mauvais. Appétit nul. La diurèse a tout de même augmenté un peu. Le malade urine 1 litre dans les 24 heures. Tension artérielle 9-4.

La glycosurie alimentaire persiste. Le coefficient azoturique à 0,65, amino acidurie 0,50.

Temps de saignement	8 minutes
Temps de coagulation	11 minutes

Le 12 novembre. Le malade fait une grosse hématomèse. Malgré tout le traitement le malade succombe la nuit même.

A l'autopsie on trouve un foie très atrophique granuleux, une rate énorme, lésions bacillaires au sommet droit.

Dans l'estomac de gros caillots sans aucune ulcération de la muqueuse.

Nous voyons donc un cas de cirrhose atrophique où, malgré le traitement énergique institué, l'opothérapie a échoué.

Cet échec est dû vraisemblablement à l'état trop avancé des lésions.

OBSERVATION V

M. J..., 40 ans, employé de commerce entre dans le service pour hémorragies multiples.

Le début de sa maladie remonte à 3 mois quand le malade jusque là en assez bonne santé apparente fut pris d'une grosse épistaxis très difficile à arrêter.

Depuis, le malade présente de temps en temps des gingivorragies, des petites épistaxis, des taches purpuriques, des ecchymoses.

Il se plaint en outre de céphalés fréquentes, d'un changement dans son caractère.

Des légers troubles digestifs : digestions pénibles, pituites matinales, complètent le tableau clinique.

Dans les antécédents chancre à l'âge de 30 ans.

Il a reçu seulement une série de Novor.

Marié il a un enfant bien portant, sa femme n'a jamais fait de fausse couche.

A l'examen. Malade ayant un bon aspect général. On remarque encore sur les membres inférieurs quelques taches purpuriques.

Pas d'œdèmes. Le ventre paraît normal. Pas de circulation collatérale.

Le foie est augmenté de volume. Son bord inférieur dépasse de 4 travers de doigt les fausses côtes, il est dur mais pas douloureux. La rate est perceptible. Il ne paraît pas y avoir de l'ascite.

Les poumons sont normaux. Au cœur on entend un souffle systolique de la base. Pas de bruit de galop. La tension artérielle est à 20-12 au Vaquez.

Les réflexes sont normaux, les pupilles réagissent à la lumière.

Il y a une légère douleur à la pression des masses musculaires du mollet.

Un B. W. pratiqué dans le service s'est montré positif.

Le temps de saignement.....	12 minutes
Le temps de coagulation.....	42 minutes

le signe du lacet est négatif.

Coefficient azoturique normal.....	(0,87)
Amino acidurie.....	0,08

L'épreuve de l'hémoclasie digestive et positive avant l'épreuve :

Globules rouges.....*	4 200 000
Globules blancs.....	6 900
T. A.....	20-12

Après ingestion de 200 grammes de lait

Globules rouges.....	4 200 000
Globules blancs.....	5 200
T. A.....	13 $\frac{1}{2}$ -0

On porte le diagnostic hypertrophique sans ascite d'origine vraisemblablement spécifique.

On soumet le malade au traitement par l'*Hépatrol* en même temps qu'un traitement par le cyanure.

Le 15 juin. Les hémorragies ne se sont plus reproduites. Disparition complète de toute tache purpurique.

Les signes physiques restent les mêmes.

L'examen du sang montre : une réaction globulaire assez marquée, le nombre des globules rouges monte à 4.800.000, quelques hématies granuleuses.

Le temps de saignement.....	7 minutes
Le temps de coagulation.....	28 minutes

Grosse diurèse.

Disparition de la glycosurie alimentaire.

L'épreuve de l'hémoclasie digestive reste toujours positive.

Le 8 juillet. Pas d'hémorragie. Le foie et la rate sont toujours gros.

L'examen du sang montre l'existence de 4.900.000 globules rouges.

Le temps de saignement	6 minutes
------------------------------	-----------

Le temps de coagulation	15 minutes
-------------------------------	------------

L'épreuve de l'hémoclasie digestive positive.

Le malade qui avait fini sa série de cyanure après 2 semaines de repos est mis à une série de bismuth. On continue le traitement opothérapique.

Le 15 août. Etat général satisfaisant. Les signes fonctionnels sont très améliorés. Il a fait pourtant quelques jours auparavant une petite épistaxis qui s'est vite arrêtée, il n'en a pas fait d'autre depuis.

Le temps de saignement	5 minutes
------------------------------	-----------

Le temps de coagulation	12 minutes
-------------------------------	------------

L'épreuve de l'hémoclasie digestive est négative.

Le malade sort de l'hôpital trois jours après.

Le 20 septembre. Le malade vient nous voir ; il se sent très bien, a repris son travail.

Le foie paraît moins gros et moins dur.

Temps de saignement	4 minutes
---------------------------	-----------

Temps de coagulation	10 minutes
----------------------------	------------

Pas la moindre hémorragie.

On revoit le malade de temps en temps.

Son état est stationnaire.

OBSERVATION VI

M^{me} B..., 49 ans, concierge entre à l'hôpital le 2 janvier 1931 parce que son ventre a augmenté de volume.

Le début de sa maladie remonte à 6 mois, quand la malade qui se sentait déjà fatiguée, vit son ventre qui augmentait progressivement de volume.

En même temps elle éprouva une grosse fatigue générale, de l'anorexie, amaigrissement. Dans l'interrogatoire : pas de vomissements, pas de pituites, pas de cauchemars, pas de crampes musculaires.

Dans les antécédents, rien de spécial. Ethyle non avoué.

A l'examen. Malade n'ayant pas un trop mauvais aspect général. Pas de subictère.

Léger œdème malléolaire.

Le ventre est augmenté de volume, circulation collatérale modérée, ombilic à peine déplissé.

Matite mobile, remontant à deux travers de doigt au-dessous de l'ombilic.

Le foie paraît petit. La rate n'est pas perceptible, elle est percutable sur 3 travers de doigt.

Le cœur paraît normal, si ce n'était un souffle systolique de la pointe, mais qui ne paraît pas organique.

Les poumons sont normaux. La tension artérielle est de 10-6 au Vaquez.

Les réflexes sont normaux, les pupilles réagissent à la lumière.

Les urines sont claires, elles ne contiennent ni sucre,

ni albumine. Leur quantité est de 800 grammes dans les 24 heures.

En somme cirrhose avec ascite probablement éthylique.

Les examens de laboratoire donnent les résultats suivants :

Epreuve de la glycosurie alimentaire positive.

Coefficient azoturique.....	0,79
Amino acidurie	0,10

Les temps de saignement et coagulation normaux.

Légère anémie.....	4 000 000 globules rouges
B. W. dans le sang.....	négatif

On soumet le malade au traitement opothérapique : deux ampoules d'*Hépatrol* par jour.

Le 20 janvier. Etat général un peu changé. La malade est moins fatiguée. Les signes physiques sont néanmoins peu changés. L'ascite paraît aussi abondante que le premier jour. Diurèse : 1 litre.

L'épreuve de la glycosurie alimentaire, négative.

Coefficient azoturique.....	0,79
Amino acidurie.....	0,09
Globules rouges.....	4 200 000

Le 15 février. Amélioration notable, l'appétit revient, état général amélioré.

L'ascite a diminuée. On sent nettement son foie en enfonçant les doigts au-dessous des fausses côtes. Il est dur mais régulier. Diurèse : 1 litre et demi.

Coefficient azoturique.....	0,80
Amino acidurie.....	0,09
Globules rouges.....	4 300 000

Le 20 mars. La malade a repris ses forces. Elle se promène sans être nullement fatiguée. Bon appétit. A grossi de 1 kilogramme et demi.

Ascite presque imperceptible. Foie et rate, même état qu'antérieurement.

Coefficient azoturique.....	0,82
Amino acide.....	0,08
Globules rouges.....	4 500 000

A ce moment on fait donner à la malade une seule ampoule par jour et ensuite une tous les deux jours.

Le 19 juin. La malade quitte le service. Elle se sent très bien. On lui recommande toutefois un traitement d'entretien d'une ampoule tous les deux jours.

Le 2 septembre. La malade revient pour nous dire que son ventre a réaugmenté de volume. En effet son ascite s'est reformée mais elle n'est pas abondante. Elle nous avoue ne pas avoir continué la dose d'entretien que nous lui avons conseillé.

On la remet au traitement.

Le 20 septembre. Son état est de nouveau très satisfaisant, l'ascite a disparu, le coefficient azoturique est normal.

Voilà donc un cas où l'interruption du traitement amène une reprise de phénomènes morbides qui disparaîtront dès la reprise du traitement.

CONCLUSIONS

1^o Pour avoir des résultats constants dans le traitement des insuffisances hépatiques par l'hépatothérapie il faut employer de fortes doses de foie.

2^o L'impossibilité de ces fortes doses nécessite l'emploi d'extraits partiels désalbuminés et délipoidés qui peuvent être ingérés sans présenter les mêmes inconvénients.

3^o Les extraits n'ont pas seulement une action hématopoiétique mais aussi une action stimulante et substitutive sur la cellule hépatique.

4^o Des résultats probants paraissent être favorisés aussi bien par les insuffisances hépatiques fonctionnelles sans substratum anatomique évident, que par les cirrhoses hypertrophiques et les cirrhoses atrophiques à leur période préascitique.

5^o Ce mode de thérapeutique ne présentant aucune contre-indication, mérite à entrer dans la pratique médicale courante.

Vu, le Doyen
BALTHAZARD

Vu, le Président de Thèse
M. LOEPER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Pour le Recteur, l'Inspecteur de l'Académie
A. GODART

BIBLIOGRAPHIE

- BRULÉ et GARBAN. — *Exploration physique et fonctionnelle du foie* (In *Traité de Médecine de Sergent*).
- BRUGI. — *Contributio clinico sulla sindrome d'insufficienza emorcrasica del fegato* (*Riforma medica*, 2 novembre 1926).
- CHAUFFARD. — *Physiopathologie de l'insuffisance hépatique* (*Presse médicale*, 13 décembre 1922).
- CHIVAY. — *L'acide glyceronique urinaire* (*Paris médical*, 1919).
- CLOGUE. — *Contribution à l'étude d'un coefficient azoté simple et pratique* (*C. R. de la Société de Pathol. comp.*, janvier 1921).
- FIESSINGER. — *N. U. et insuffisance hépatique* (*Journ. des Praticiens*, 1927).
- FIESSINGER et CLOGUE. — *La fonction du foie dans le métabolisme protéique* (*Journ. Médic. Fran.*, février 1922).
- FIESSINGER et CASTÉRAN. — *Les signes d'alarme de la grande insuffisance hépatique* (*Presse therm. et chim.*, 15 mai 1927).
- FRESSINGER et WALTER. — *L'exploration fonctionnelle du foie et l'insuffisance hépatique*.
- GARNIER (M.). — *Le diagnostic des insuffisances hépatiques par les procédés de laboratoire* (*Journ. Méd. français*, février 1922).
— *Les limites actuelles de l'insuffisance hépatique* (*Presse médicale*, n° 62, 4 août 1928).
- GLÉNARD. — *Les signes cliniques de l'insuffisance hépatique* (*Gazette des Hôpitaux*, 1920).
- KING-LI-PIU. — *De l'insuffisance hépatique* (*Thèse de Lyon*, 1921-22).
- LABBÉ et BITH. — *L'acidoacidurie signe d'insuffisance hépatique* (*Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1912).

- LEFRANÇOIS. — *L'insuffisance hépatique facteur étiologique de la migraine.*
- LOEPER et VERPY. — *L'épreuve de la glycérine adrénalinique (Paris Médical, 1917).*
- LOEPER et MARCHAL. — *Les procédés d'exploration du foie (Monde Médical, 15 juillet 1922).*
- LOEPER. — *Traité de thérapeutique, tome IV, Masson, 1931.*
- MAILLARD. — *Signification actuelle et technique de détermination du coefficient d'imperfection uréogénique (Soc. Biologique, décembre 1911).*
- MOREL et MONIQUAND. — *Considération sur la signification de la rétention des corps azotés dans le sang des cirrhotiques (Soc. Med. Hôp., Paris, 24 janvier 1931).*
- MATHIEU. — *Insuffisance hépatique (Rev. médicale de l'Est, 1^{er} avril 1927).*
- MAURIAC. — *La valeur pratique de l'hémoclasie digestive pour la recherche de l'insuffisance protéopexique du foie (Journal de médecine de Bordeaux, 10 février 1926).*
- MOUROS. — *Traitement des cirrhoses alcooliques (Thèse de Paris, 1900-1901).*
- ODDO-BOVIE. — *Hémoclasie digestive et opothérapie hépatique dans les affections du foie (Presse Méd., 14 décembre 1921).*
- OLMER. — *Comment déceler une insuffisance hépatique latente (Marseille méd., 26 mars 1929).*
- PASTEUR, VALLERY, RADOT. — *Traitement de l'anaphylaxie digestive et des troubles dus à l'insuffisance proteopexique du foie (Concours méd., juillet 1928).*
- PERNET. — *Diagnostic de l'insuffisance hépatique par les procédés de laboratoire (Clinique et Laboratoire, 20 novembre 1922).*
- REMOND et BOULICAND. — *Insuffisance hépatique expérimentale (Acad. de Méd., 1^{er} février 1927).*
- MINOT, MERPLEY et COHN. — *Le traitement de l'anémie par un régime riche en foie ou par un extrait de foie (Ann. de Médecine, avril 1928).*
- PINARD (Marcel) et CORBILLON. — *Erythiodermie arsénicale. Amélioration rapide par injections faites d'extrait hépatique (Bull. Soc. Dermatologie et Hyplerlographie, 15 janvier 1931).*
- ROGER. — *Physiologie normale et pathologique du foie.*

- ROGER et WIDAL. — *Nouveau Traité de Médecine.*
- RONDONS. — *L'hémoclasie de Vidal est-elle un signe d'insuffisance hépatique (La Clinique, 1925, n° 37).*
- ROBIN. — *Traité de thérapeutique pratique, 1907.*
- SCHRUMPF. — *Eine Fall von heben insuffizienz nist œdemendereti Leber behandang gubessert (Klin. Wochrschr., june 6, 1931).*
- SPILLMANN et DEMANGE. — *L'opothérapie hépatique dans les affections du foie (Congr. fran. de Méd. de Lille, 1899).*
- TEDESCO (P. A.) et CORDA. — *L'opoterapia epatica nei maladi di fegato (Arch. per la Sc. Med., february 1930).*
- TIERRIÈS (J.). — *L'opothérapie hépatique chez les hépatiques (Marseille Médical, 26 mars 1929).*
- VILLARET-HAGUENEAU, WALLICH et BERNAL. — *Insuffisance hépatique chloroformique traitée par de l'extrait de foie (Soc. Méd. Hôp. Paris, 23 janvier 1931).*
- VOISOT. — *Traitement des anémies pernicieuses par l'opothérapie (Thèse de Paris, 1931).*
- WIDAL, ABRACEI JANCOVISCO. — *L'épreuve de l'hémoclasie digestive (Presse Médic., décembre 1920).*

SAINT-AMAND (CHER). — IMPRIMERIE R. BUSSIÈRE. — 22-2-1932.
